

**L'action
des diurétiques sulfamidés
au cours
des diverses phases évolutives
de l'hypertension rénale
expérimentale**

(HYPERTENSION PAR PÉRINÉPHRITE SCLÉREUSE CHEZ LE CHIEN)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Guy SANTUCCI

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon

Né le 10 Septembre 1939, à KAIROUAN (Tunisie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

**L'action
des diurétiques sulfamidés
au cours
des diverses phases évolutives
de l'hypertension rénale
expérimentale**

(HYPERTENSION PAR PÉRINÉPHRITE SCLÉREUSE CHEZ LE CHIEN)

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE A

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 30 Juin 1964

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Guy SANTUCCI

*Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Ancien Externe des Hôpitaux de Lyon*

Né le 10 Septembre 1939, à KAIROUAN (Tunisie)



LYON

Imprimerie BOSC Frères
42, quai Gailleton, 42

—
1964

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyens honoraires	M. J. LEPINE, Membre de l'Institut.
Doyen	M. H. HERMANN, Correspondant de l'Institut
Assesseurs	M. J.-F. CIER.
	MM. M. LEVRAT et L. REVOL.

Professeurs Honoraires : MM. COLLET, GUIART, PATEL, LEPINE, TRILLAT, MOURIQUAND, MAZEL, GARIN, GATE, MARTIN, GABRIELLE, SANTY, DUCLOS, GUILLEMINET, HERMANN, ROCHET.

PROFESSEURS

Clinique urologique	MM. CIBERT.	Clinique traumatologique des membres	MM. CREYSEL.
Physique biologique	PONTHUS (dét. à Beyrouth).	Clinique carcinologique ..	DARGENT.
		Anatomie pathologique ..	GUICHARD.
Clinique neuro-psychiatrique et hygiène mentale	DECHAUME.	Pathologie générale et expérimentale	GIRARD Paul.
Chimie organique et toxicologie	CHAMBON.	Anatomie	LATARJET.
Clinique chirurgicale B ..	WERTHEIMER.	Pathologie chirurgicale ..	PEYCELON.
Clinique médicale B	PAUPERT-RAVAULT.	Thérapeutique	GIRARD Marcel.
Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires	FROMENT.	Pathologie médicale	VACHON.
Clinique médicale C	CROIZAT.	Physio-pathologie des voies respiratoires	GALY.
Chimie biologique et médicale	ENSELME.	Radiologie	PAPILLON.
Clinique chirurgicale A ..	MALLET-GUY.	Clinique des maladies infectieuses	JEUNE.
Pharmacie galénique	REVOL.	Hydrologie thérapeutique, climatologie et écologie sociale	GONIN.
Clinique gynécologique ..	POLLOSSON.	Bactériologie	MONNET.
Clinique obstétricale	PIGEAUD.	Physiologie et pathologie obstétricales	BANSSILLON.
Médecine du travail	BOURRET.	Physiologie B	CHATONNET.
Clinique médicale A	LEVRAT.	Clinique endocrinologique.	GUINET.
Hygiène et action sanitaire et sociale	SOHIER.	Clinique de chirurgie orthopédique	TRILLAT.
Botanique et cryptogamie.	NETIEN.	Clinique stomatologique .	FREIDEL.
Clinique chirurgicale C ..	BERTRAND.	Clinique de chirurgie et d'orthopédie infantiles .	MARION Joseph.
Chimie analytique pharmaceutique	BADINAND.		
Pharmacie chimique et pharmacologie	DREVON.	Matière médicale et législation pharmaceutique .	DORCHE.
Médecine légale et déontologie	ROCHE.	Histologie et embryologie .	DUMONT Louis
Parasitologie et pathologie exotique	COUDERT.	Chimie	PERROT.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie et d'audio-phoniologie	MOUNIER-KUHN.	Physiologie A	CIER J.-F.
Clinique ophtalmologique .	PAUFIQUE.	Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire.	PERRIN J.
Clinique de dermatologie, syphiligraphie et allergologie	THIERS.	Clinique de chirurgie cardiaque	MICHAUD Pierre.
Clinique de pneumo-phtisiologie	BRUN.	Clinique médicale infantile et hygiène du premier âge	X...
		Biologie médicale et pharmacodynamie	X...

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Physique nucléaire appliquée à la médecine	MM. BERGER.
Bactériologie	BERTOYE.
Neuro-chirurgie	MANSUY.
Chimie pharmaceutique	COLLET.
Clinique de pédiatrie	SARROUY.
Climatologie	LACROIX.
Clinique chirurgicale propédeutique	LIARAS.
Neuro-chirurgie	LEQUIRE.
Médecine générale	REVOL.
Thérapeutique chirurgicale	GOINARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Parasitologie	MM. ROMAN.
Pharmacie chimique et pharmacologie	CIER André
Anatomie pathologique	FEROLDI.
Physique biologique	MORET.



MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

Chimie biologique	MM. CREYSEL Roger	Electro-radiologie	MM. BUFFARD.
Hygiène	THIVOLET.	Médecine générale et thérapeutique	LEJEUNE.
Parasitologie	GARIN.	Stomatologie	de MOURGUES F.
Electro-radiologie	PINET.		
Botanique et cryptogamie	ODDOUX.	Maladies infectieuses	NAUSSAC.
Chimie analytique	de SOLLIERS.	Chirurgie générale	REBOUILLAT.
Médecine du travail	TOLOT.	Pédiatrie	ROMAGNY.
Médecine générale	DESPIERRES.	Médecine générale	DELAHAYE J.P.
Neuro-psychiatrie	GUYOTAT.	Anesthésiologie	DELEUZE R.
Chirurgie générale	DESCOTES.	Electroradiologie diagnostic et thérapeutique	GIRAUD M.
Pathologie expérimentale	JOUVET.	Anesthésiologie	MICHEL
Physique biologique	PEYRIN.		
Anatomie pathologique	TOMMASI.		

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

Anatomie	MM. DUROUX.	Biologie médicale et pharmacodynamie	MM. FAUCON.
Thérapeutique	BRETTE.	Physiologie	FLANDROIS.
Anatomie	BOUCHET.	Bactériologie	VIALIER-RAYNARD.
Hématologie	FAVRE-GILLY.		
Histologie et embryologie	GIROD.	Médecine générale	FRIES.
Chimie biologique	GRAS.	Médecine générale	LAMBERT.
Chimie analytique	MALLEIN.	Chirurgie générale	MICHOULIER.
Hygiène	RIFFAT.	Pédiatrie	GILLY.

AGREGES EN EXERCICE

Obstétrique	MM. BURTHIAULT.	Chirurgie générale	MM. FRANCILLON
Pédiatrie et puériculture	FRANÇOIS.	Chirurgie générale	SAUBIER.
Oto-rhino-laryngologie	GIGNOUX.	Neuro-psychiatrie	SCHOTT.
Chirurgie générale	GUILLEMIN.	Neuro-chirurgie	ALLEGRE.
Chirurgie générale	JAUBERT-DE-BEAUJEU.	Electro-radiologie	CHASSARD.
Chirurgie générale	MARION Pierre.	Orthopédie	FAYASSE.
Médecine générale	PLAUCHU.	Oto-rhino-laryngologie	GAILLARD.
Médecine générale	PONT.	Médecine générale	GARDE.
Chirurgie générale	SAUTOT.	Ophtalmologie	HUGONNIER.
Médecine générale	TRAEGER.	Pneumo-ptisiologie	KALB.
Médecine générale	VIGNON.	Médecine générale	LARBRE.
Ophtalmologie	BONAMOUR.	Chirurgie générale	MARET.
Médecine légale	COLIN.	Médecine générale	MORNEX.
Dermatologie	COLOMB.	Médecine générale	NORMAND.
Chirurgie générale	de MOURGUES Georges.	Médecine générale	PERRIN André
		Pédiatrie et puériculture	BETHENOD.
Médecine générale	DEVIC.	Stomatologie	DUMAS.
Obstétrique	DUMONT Martial.	Obstétrique	GARMIER.
		Médecine générale	NOEL.
Urologie	DURAND.	Médecine générale	ROBERT.
		Orthopédie	SCHNEPP.

EXAMINATEURS DE LA THESE

Président : M. J-F CIER ; Assesseurs : MM. FROMENT, TRAEGER et FAUCON

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MONSIEUR LE DOYEN H. HERMANN
Correspondant de l'Institut
Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Il nous a guidé dans nos études. Il
nous permit d'apprécier la Physiologie
en nous accueillant dans son laboratoire.

Qu'il veuille trouver ici la marque de
notre profonde et respectueuse gratitude.

A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE :

MONSIEUR LE DOYEN J.-F. CIER

Professeur de Physiologie à la Faculté de Médecine

Il nous a confié et a dirigé ce travail.

Durant les quatre années passées au laboratoire, il a été pour nous un Maître attentif dont la clarté et le dynamisme nous ont séduit.

Nous espérons ne pas l'avoir déçu.

Qu'il veuille trouver ici la marque de notre respectueuse admiration et de notre profonde reconnaissance.

A NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. FROMENT

Professeur de Clinique Cardio-Vasculaire

Il nous a fait le grand honneur de juger ce travail.

Nous lui sommes très reconnaissant de l'enseignement dont nous avons bénéficié en tant qu'externe dans son service.

Nous le prions de trouver ici la marque de notre respectueuse gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ TRAEGER

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de siéger parmi nos juges.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAUCON

Nous lui sommes reconnaissant de l'amabilité avec laquelle il nous a accueilli et d'avoir accepté d'être de nos juges.

A NOS MAÎTRES DES HÔPITAUX DE LYON :

MONSIEUR LE DOCTEUR DESJACQUES

MONSIEUR LE PROFESSEUR MICHAUD

MONSIEUR LE PROFESSEUR MALLET-GUY

MONSIEUR LE PROFESSEUR CREYSSEL

MONSIEUR LE PROFESSEUR JEUNE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GUICHARD

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT FLANDROIS

Professeur Agrégé de Physiologie

Ses conseils d'Ancien nous sont très
précieux.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. PELLET

Chef de Travaux au Laboratoire de Physiologie A

Il nous a apporté une aide précieuse
dans la rédaction de ce travail. Qu'il en
soit vivement remercié.

AU MÉDECIN-ASPIRANT G. BORNAND

Nous avons pu mener à bien ce travail
grâce à sa collaboration.

Avec nos remerciements et toute notre
amitié.

A TOUS CEUX ET CELLES DU LABORATOIRE DE PHYSIOLOGIE « A »
QUI ONT COLLABORÉ A CE TRAVAIL

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL INSPECTEUR BORON

Professeur Agrégé du Val de Grâce

*Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes*

INTRODUCTION

L'hypertension artérielle humaine est un syndrome très fréquent dont l'étiologie est parfois connue. Beaucoup plus souvent elle apparaît comme essentielle, terme qui ne fait qu'étiqueter notre ignorance.

En effet, les manifestations cliniques et les aspects anatomiques, ne sont en réalité que les conséquences d'un mécanisme biochimique qu'il reste à découvrir.

Cependant, le médecin dispose en ce domaine de moyens thérapeutiques non négligeables dont l'un des éléments les plus intéressants est, sans conteste, constitué par les diurétiques et plus particulièrement les diurétiques sulfamidés.

Rappel historique des diurétiques sulfamidés

C'est vers les années 1937-1938 que l'on remarqua pour la première fois des troubles métaboliques apparaissant lors de l'administration de sulfanilamide au cours de thérapeutiques anti-infectieuses. Ceux-ci ont été rattachés par Pitts [168] à une élimination rénale de bicarbonates et à des perturbations secondaires de l'équilibre acide-base.

Cette excrétion de bicarbonate s'accompagne de l'élimination de cations, spécialement Na^+ et K^+ . Cette action de la sulfanilamide, identique à celle d'autres composés dont la structure chimique comporte aussi le groupement sulfamidé, peut être rattachée à une inhibition de l'anhydrase carbonique au niveau des cellules rénales (Pitts [169]). Cette action est plus particulièrement le fait de certaines molécules, telles l'acétazolamide, qui ont été par la suite découvertes. Elles sont des diurétiques efficaces, mais provoquent une élimination rénale exagérée des bicarbonates, ce qui peut constituer une gêne à leur utilisation pratique. Aussi a-t-on recherché à dissocier les

effets diurétiques, spécialement natriuriques, de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Parmi les premiers composés ainsi isolés, le chlorothiazide devait se révéler un excellent diurétique sodé (Beyer [9]). Il fut suivi de toute une série de corps, dérivés, qui tous sont doués de propriétés natriuriques considérables.

Leur pharmacodynamie est actuellement bien précisée. Leur action s'exerce au niveau du tube rénal, segment proximal et distal par inhibition de mécanismes enzymatiques assurant la réabsorption des électrolytes. Ils ne modifient pas le débit sanguin rénal, ni la filtration glomérulaire.

Aux doses thérapeutiques habituelles, c'est avant tout le sodium et le chlore qui sont excrétés, le potassium l'étant également, mais à un degré généralement moindre. Dans ces conditions, l'inhibition de l'anhydrase carbonique est toujours très peu marquée, d'où il résulte que l'élimination rénale de bicarbonate est faible et que la réserve alcaline est peu modifiée.

DIURETIQUES ET HYPERTENSION

La possibilité d'abaisser la pression artérielle chez des sujets hypertendus a été remarquée dès les débuts de l'utilisation des salidiurétiques : acétazolamide et surtout les composés sulfamidés du type benzothiazide (Wilkins et Coll. [217] ; Fries et Coll. [70]). Le mécanisme de ce phénomène, sans cesse confirmé par les innombrables observations cliniques, est encore mal connu du fait de l'ignorance de l'étiopathogénie exacte de l'hypertension. Cependant, certains aspects de l'action de ces drogues ont pu être précisés.

Le pouvoir hypotenseur ne s'exerce que chez les sujets hypertendus. Les médicaments sont sans effet tensionnel chez les sujets normaux. Ces faits sont bien établis en clinique humaine par Fries et Coll. [72] ; Santi-Soncini et Stucchi [179] ; Hollander et Coll. [112] ; Villareal [209], etc... Chez l'animal, les mêmes constatations furent faites : en 1960, Friedmann et ses Collaborateurs [68] signalaient que l'hydrochlorothiazide chez le Rat normal n'avait aucun pouvoir hypotenseur, mais faisait par contre baisser la pression artérielle des animaux rendus hypertendus par la désoxycorticostérone.

Ces produits provoquent une élimination accrue de sodium et d'eau. Là est sans doute un des facteurs de leur efficacité, puisque Fries et Collaborateurs [71] ont montré qu'un régime hypersalé annihile les effets hypotenseurs des salidiurétiques ; de même Johnson [115] rapporta, d'après une étude faite chez cinq hypertendus, que les produits de la série des thiazides n'ont aucune action hypotensive en dehors de l'existence d'une natriurèse.

De très nombreuses observations cliniques, publiées, confirment le pouvoir hypotenseur des salidiurétiques chez le sujet hypertendu. Il n'entre pas dans le cadre de ce travail de les rapporter, même d'une manière parcellaire. Mais il est surtout intéressant de retenir les hypothèses physiopathologiques émi-

ses pour tenter d'expliquer les mécanismes d'action de ces médicaments sur les chiffres tensionnels.

Parmi les différents facteurs de la pression artérielle, deux peuvent être particulièrement sensibles à cette thérapeutique :

- le débit cardiaque ;
- les résistances périphériques.

Sous l'effet des diurétiques, on a souvent constaté une diminution de la volhémie et des liquides extra-cellulaires (Dollery [47] ; Frolich [74] ; Villareal [208] ; Moser [149]). Cette contraction du volume plasmatique peut entraîner une réduction du débit cardiaque et par là une hypotension.

Si à ce moment on restaure la masse liquidienne par des perfusions de dextrane (Conway et Lauwers [33] ; Wilson et Fries [219]) la pression artérielle remonte aux chiffres antérieurs ; il en est de même si on reconstitue le capital sodé (Winer [223]).

L'accentuation de la réponse vis-à-vis des ganglioplégiques au cours d'un traitement par les salidiurétiques (Dustan [53] ; Sarre [182] ; Wanko [212] ; Santi-Soncin [179] ; Laroche [130]) témoigne également de la réduction du volume liquidien circulant. Cette « potentialisation » relève en effet non pas d'une augmentation de la sensibilité vasculaire pariétale mais d'un nouvel état d'équilibre entre des capacités de dilatation inchangées s'exerçant sur un volume circulant réduit. Cette action est maximum aux 2^e, 3^e jours de traitement (Dollery [49]).

Mais à peu près tous les auteurs sont unanimes pour admettre qu'il ne s'agit que d'un effet initial éphémère. En effet, tous ont constaté qu'après 3 ou 4 semaines de traitement, le volume des liquides extra-cellulaires et du plasma redevient normal ainsi que le sodium total. Un autre mécanisme doit donc expliquer la persistance de l'effet hypotenseur. Le débit cardiaque étant normal, ce deuxième phénomène doit intervenir au niveau du second grand paramètre de la pression artérielle, les résistances périphériques.

C'est là, agissant sur elles, que les diurétiques auraient un effet durable (Alexandrow et Coll. [1, 2] ; Villareal et Coll. [208]). Les mécanismes par lesquels sont diminuées ces résistances périphériques peuvent être multiples. L'hypothèse

la plus fréquemment admise est que la réponse des fibres musculaires des vaisseaux aux agents presseurs se trouve diminuée sous l'action des médicaments. Ce fait a été vérifié par l'expérimentation animale (Bock et Gross [13] ; Preziosi et Coll. [170, 171]) qui a permis de montrer que l'effet presseur des catécholamines et de l'hypertensine était diminué chez des animaux normaux recevant un traitement par les thiazides.

Ceci peut être rapproché de l'augmentation des effets des produits hypotenseurs chez des sujets hypertendus ou normaux qui reçoivent des diurétiques (Wanko et Fries [212] ; Santi-Soncin et Stucchi [179] ; Sarre [182] et de la diminution de la teneur en adrénaline et noradrénaline de divers tissus chez des animaux soumis à ces médicaments (Schaepdryver et Preziosi [183]).

Ces modifications de la réactivité vasculaire peuvent être rattachées à des perturbations de l'équilibre hydro-électrique, provoquées par les salidiurétiques. Bohr, ainsi que d'autres auteurs (Tripod et Bein [203]) ont mis en évidence que la réponse à l'adrénaline était fonction de la teneur en électrolytes du milieu et surtout de la différence entre les concentrations en électrolytes, spécialement en Na, des secteurs extra- et intra-cellulaires. Friedmann [68] interprète sur cette base l'effet hypotenseur de l'hydrochlorothiazide, après avoir montré que les pertes sodées ne pouvaient s'expliquer par la simple réduction du volume des liquides extra-cellulaires, mais qu'il fallait penser qu'une partie de sodium excrété venait des cellules et probablement des os. Wilkins [217] a abouti à des conclusions similaires.

Cette réduction du sodium intra-cellulaire entraînerait d'autre part une diminution de l'œdème des parois des petits vaisseaux, œdème qui serait lié à une charge anormale des cellules en sodium.

Les résistances périphériques seraient donc diminuées sous l'action des salidiurétiques, par l'augmentation du rapport $\frac{Na_i}{Na_e}$.

Elles seraient augmentées dans l'hypertension par des perturbations successives de différents facteurs au cours des diverses

phases de la maladie (Peterson [165]). Les diurétiques agiraient donc en diminuant soit l'œdème des parois, soit la réactivité des fibres musculaires lisses aux agents presseurs suivant que l'un ou l'autre des facteurs prédomine.

Ces conséquences relèvent sans aucun doute des effets rénaux des médicaments. Cependant, on pourrait penser, à priori, que ces produits ont une action tissulaire directe. Ils agissent en effet sur le rein parce qu'ils sont des inhibiteurs d'étapes particulières du métabolisme intermédiaire auxquels sont liés les transports ioniques actifs. Les mêmes inhibitions peuvent se retrouver au niveau d'autres organes ; Lindner [139], en particulier, a montré que l'acétazolamide avait une action non seulement sur la sécrétion gastrique du chlore, mais aussi sur celle des ions Na^+ et K^+ .

Cette action extra-rénale est assez difficile à étudier, aussi, a-t-on essayé de voir ce qu'elle devenait sur des organes ou des tissus isolés au niveau desquels existent des transports ioniques faciles à mettre en évidence, comme la vessie de crapaud (Dies et Coll. [43]), la peau de grenouille (Marro et Presente [143] et des hématies (Waltner et Csernovsky [213]). Chez l'Homme, Malizia et Coll. [142] a montré que l'hydrochlorothiazide et l'acétazolamide augmentent l'hydratation et le rap-

$$\begin{array}{c} \text{Na} \\ | \\ \text{I} \end{array}$$
 port $\longleftrightarrow$ des hématies. Des essais ont été faits (Beavers [7] ;

$$\begin{array}{c} \text{K} \\ | \\ \text{I} \end{array}$$

Erbe et Weller [57] ; Orbinson [156]) sur des animaux bi-néphrectomisés ; Beavers trouve une diminution du K plasmatique sans modification du Na, alors que les autres auteurs concluent à l'absence d'action extra-rénale nette. Il semble donc que c'est par le rein que les diurétiques sulfamidés agissent, et plus spécialement par l'augmentation de la diurèse sodée et aqueuse.

Cette conception séduisante se heurte à des objections :

— Hollander et ses Collaborateurs [111] ont signalé que l' α fluorohydrocortisone, qui rétablit la balance sodée, n'inverse pas cependant les effets hypotenseurs des salidiurétiques.

$\frac{\text{Na}_e}{\text{Na}_i}$

— Chez l'Homme, la modification du rapport — ne saurait être responsable des effets hypotenseurs. En effet, la perte de Na intra-cellulaire sous l'action de l'hydrochlorothiazide s'accompagne d'une réduction de l'eau intra-cellulaire, le rapport $\frac{\text{Na}_e}{\text{Na}_i}$ ne serait que peu modifié (Villamil et Coll. [207]).

Enfin, les investigations par le ^{24}Na n'ont pas permis de mettre en évidence des modifications significatives du sodium échangeable (Wilkins et Coll. [217]; Lauwers et Conway [131]; Winer [220]).

Devant ces faits contradictoires, on a pensé que les diurétiques n'avaient pas uniquement une action sur la diurèse du Na mais aussi sur celle du K. Cette dernière est nette, puisque l'on est obligé de donner du potassium lors des traitements prolongés par les salidiurétiques (Legrain [135]). L'hypokaliémie qui en résulte s'accompagne de diminution du potassium musculaire (Tobian et Coll. [200]), du potassium échangeable (Veyrat et Coll. [206]). Or, Friedman et ses Collaborateurs [69] ont établi que la carence en potassium réduisait la pression artérielle chez les hypertendus. Mais le fait que l'action hypotensive des diurétiques persiste malgré la compensation de la kaliurèse par l'administration des sels de potassium, fait éliminer la possibilité de relier la baisse de pression à un bilan potassique déficitaire.

Comme pour le sodium on a considéré les rapports du potassium extra- et intra-cellulaires. Villamil et ses collaborateurs [207], chez l'Homme hypertendu sous traitement par l'hydrochlorothiazide, ont étudié les variations dans le tissu musculaire du Na^+ et du K^+ total et intra-cellulaire, de la teneur en eau totale et de celle du secteur intra-cellulaire. Ils ont trouvé ces deux dernières diminuées et le K total fortement réduit, tandis que le K intra-cellulaire était augmenté. La diminution du volume du liquide extra-cellulaire explique la baisse

de l'eau totale et du potassium total. Mais l'augmentation du K intra-cellulaire, associée à la perte en eau de ce secteur, témoigne que le K reste dans les cellules. Il en résulte une augmen-

tation du rapport $\frac{K_i}{K_e}$. Même en l'absence d'hypokaliémie,

ceci ne permet pas d'expliquer l'effet hypotenseur des salidiurétiques par leur action kaliurétique et par une carence potassique consécutive, mais peut-être par une modification du

rapport $\frac{K_i}{K_e}$.

Enfin, certains auteurs (Davis ; Carpenter [25] ; Genest [76]) ont écrit que le système rénine-hypertensine pouvait être à l'origine d'un certain hyperaldostéronisme ; aussi l'on peut se demander si les diurétiques tout en exerçant leur action à l'échelon rénal, n'auraient pas un pouvoir comparable à celui des spirolactones, c'est-à-dire lié à un antagonisme compétitif avec l'aldostérone (Kennedy et Crawford [119]). De nombreux auteurs (Libro et Coppi [138] ; Kawaga et Drill [118] ; Kahn [116] ; Stewart et Constable [189] ; Stenger [188], etc...) ont montré que cette hypothèse ne pouvait être retenue, l'effet des diurétiques sulfamidés sur la natriurèse persistant chez l'animal surrénalectomisé et s'additionnant à celui des spirolactones.

On peut, en conclusion, admettre que si les diurétiques sulfamidés sont expérimentalement et cliniquement des médicaments hypotenseurs chez des sujets en état d'hypertension artérielle, cette activité paraît relever des modifications hydro-électriques qu'ils entraînent et celles-ci sont surtout la conséquence de la diurèse sodée et aqueuse provoquée par leurs effets tubulaires rénaux.

L'ACTION DES DIURETIQUES DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE RENALE EXPERIMENTALE

Les diurétiques agissent au niveau du rein, organe par définition lésé dans l'hypertension d'origine rénale.

On peut distinguer dans ces hypertensions deux phases. L'une de constitution pendant laquelle un geste local peut aboutir à une stabilisation, voire même à une régression ; l'autre d'évolution, où tout se passe comme si la maladie hypertensive une fois établie se développait pour son propre compte, indépendamment du facteur rénal. Aussi se pose la question de savoir si, en dehors du risque d'aggravation de l'insuffisance rénale, les diurétiques possèdent encore, pendant cette deuxième période, une action sur les chiffres tensionnels. D'autant plus qu'il a été signalé (Dreifus et Coll. [50]) chez l'Homme l'absence de réponses diurétique et hypotensive aux dérivés thiazidiques (hydrochlorothiazide) chez des malades à l'état pathologique rénal avancé. Mais il existe aussi des observations cliniques rapportant la persistance de la sensibilité de reins malades. En revanche, les faits expérimentaux à ce propos sont peu nombreux.

Chez le Rat, Brunner a irradié [21] des reins extraits de leur loge, puis 8 semaines après, a administré à ces animaux de l'acétazolamide et du chlorothiazide. Il a pu ainsi voir que ces produits agissent de la même façon que chez l'animal normal. Chez des rats atteints de pyélonéphrite [22] il a trouvé l'action de l'acétazolamide inchangée, mais celle du chlorothiazide augmentée. Seul le rein néphrotique [24] accusait une réponse moindre aux drogues.

Gross [99] a constaté que ces produits étaient actifs dans la néphrose expérimentale chez le Rat. Ces médicaments semblent donc garder leur pouvoir dans les atteintes rénales, lors de maladies expérimentales n'ayant pas entraîné d'hypertension.

Les études relatives à la pharmacodynamie des salidiurétiques dans l'ischémie rénale sont très rares. Ce fut le but de notre travail d'étudier les modifications éventuelles de l'action des diurétiques sulfamidés au cours des différentes phases d'installation de l'hypertension rénale chez le Chien en expérimentation chronique.

LES TECHNIQUES.

Le but que nous nous étions fixé était de suivre la réponse aux diurétiques de la famille des thiazides et de l'acétazolamide au cours du développement d'un syndrome hypertensif par ischémie rénale. Cette ischémie était obtenue par la création d'une périnéphrite scléreuse, selon le principe décrit par Page en 1939 [158].

Pour cela il fallait mettre au point un certain nombre de techniques opératoires permettant, sans le secours de l'anesthésie, de pratiquer des épreuves non limitées dans le temps ni par le nombre de prélèvements. D'autre part, ces épreuves devaient pouvoir être répétées autant de fois que nécessaire sur le même animal.

Il fallait aussi connaître la réponse de chaque rein aux médicaments au cours des différentes étapes :

- D'abord dans les conditions normales ;
- Puis après l'encapsulation d'un rein, le rein intact pouvant assurer une éventuelle suppléance fonctionnelle ;
- Enfin après ablation de ce rein intact pour étudier le comportement du viscère encapsulé, le syndrome hypertensif apparaissant généralement à ce moment.

Pour obtenir la séparation constante des urines, la technique décrite par Ardisson [5] dans sa thèse, du partage de la vessie en deux, avec double cystostomie, a été utilisée. La technique de Page pour faire apparaître le syndrome hypertensif a été choisie :

- 1° pour sa facilité de réalisation ;
- 2° pour la qualité de l'hypertension ainsi obtenue, sa relative bonne tolérance et surtout la progressivité de son installation ;

3° enfin, pour l'expérience qu'en avaient nos Maîtres du Laboratoire de Physiologie de Lyon, puisque dès 1940, H. Hermann, Jourdan et Vial [109] avaient pratiqué des encapsulations rénales.

LES DIFFÉRENTS TEMPS OPÉRATOIRES.

Toute l'expérimentation est conduite sur des chiens femelles pour faciliter le premier temps opératoire, afin de ne pas être gêné par le pénis lors de l'abouchement des vessies à la peau. Toujours pour des raisons de facilité opératoire, il faut des chiennes dont la vessie soit assez grosse, aussi les animaux pesant au minimum 10 kg, en général environ 16 kg, sont choisis.

La double cystostomie. — Le protocole opératoire est le suivant :

- Narcose au penthiobarbital à la demande ;
- Incision abdominale médiane s'étendant sur une hauteur de 4 doigts environ au-dessus de la symphyse pubienne ;
- Mise en place d'un écarteur de Gosset.

La vessie extériorisée est plus ou moins remplie d'urine que l'on évacue par ponction. On dissèque le col vésical en prenant bien garde de ne pas traumatiser les vaisseaux, surtout sur la face postérieure. Une fois le col isolé, il est lié par un gros fil de catgut (n° 2) puis sectionné au-dessus de la ligature.

Le sac vésical ainsi séparé de l'urètre est fendu au bistouri électrique sur la face antérieure bien au niveau de la ligne médiane, pour respecter la vascularisation. On cherche les deux orifices urétéraux que l'on cathétérise par une sonde urétérale, pour éviter leur blessure. Les orifices ainsi bien repérés, l'on peut fendre sans risques la face postérieure de la vessie toujours sur la ligne médiane.

On se trouve alors en présence de deux lambeaux vésicaux dont la vascularisation symétrique est intacte. Chaque lambeau sert à reconstituer une néo-vessie, par suture bord à bord com-

mençant par la région cervicale et laissant un orifice de un centimètre environ au niveau de la partie de ce qui fut le dôme vésical. La suture très soigneuse pour assurer une bonne étanchéité est faite en deux plans : un premier muqueux, par un surjet au catgut fin, un second musculaire, par un surjet au fil de lin assurant l'enfouissement.

On obtient deux petits tubes musculo-muqueux dont une extrémité est ouverte et dans lesquels débouche un uretère, réalisant ainsi deux néo-vessies. On pratique ensuite, de chaque côté de la plaie pariétale, à 3 cm environ des bords, un orifice dans la paroi abdominale de telle façon que la fixation, à ce niveau de chaque néo-vessie, n'entraîne pas de tension exagérée de celles-ci. La fixation est assurée par deux ou trois points sur le pourtour de la petite incision. Fermeture de la paroi abdominale avec, en particulier, un plan péritonéal, car la vessie est intrapéritonéale chez le Chien.

Les suites opératoires sont généralement simples, d'autant plus qu'un traitement antibiotique de principe est institué durant les jours qui suivent l'intervention.

Dès la constitution des néo-vessies, on voit l'urine s'écouler par les cystostomies. L'urine sera d'ailleurs régulièrement évacuée par la suite, grâce à des sondages prudents, avec, si besoin est, lavage de la vessie par une solution antiseptique. Au bout de 15 jours environ, la cicatrisation est terminée et l'on peut commencer l'expérimentation. La macération des téguments est évitée par l'emploi de cages à claies.

Le recueil des urines se fait complètement et sans résidu ; par la mise en place de sondes de Nélaton en gomme de calibre 16 qui sont maintenues par des lacs passés autour de l'abdomen des animaux.

La tolérance de ces néo-vessies est en général bonne. Nous avons pu garder ainsi certains de nos animaux plus de six mois, parfois même plus d'un an. Cependant, quotidiennement, un sondage fut pratiqué pour éviter une stase trop importante. En effet, les orifices de cystostomie ont tendance à se refermer, d'une part, et d'autre part les animaux arrivent à créer une sorte de sphincter volontaire par l'intermédiaire des muscles de la sangle abdominale qui ont simplement été dilacérés.

Enfin, de petites cures d'antibiotiques urinaires sont entreprises dès l'apparition d'infection (Sulfaméthiazol (1), Sulfamethoxypyridazine (2)).

L'encapsulation rénale. — Le choix du rein encapsulé est déterminé par les épreuves témoins qui, parfois, montrent un rein fonctionnant mieux que l'autre. C'est celui-ci qui est choisi. Si la réponse des deux reins est égale, le rein gauche est préféré, car plus facile à encapsuler.

« Après rasage de la région costo-lombaire, incision à trois travers de doigt, à l'extérieur des apophyses épineuses. La masse musculaire paravertébrale est contournée, la veine lombosurrénale est ligaturée. Le rein est extériorisé et libéré de sa gangue graisseuse. L'encapsulation proprement dite consiste à plier une feuille de cellophane autour du viscère. Au niveau des pôles rénaux la feuille est enroulée sur elle-même à la façon des « papillotes ». Un fil de lin passé à ce niveau est serré fortement. Le pliage est fait de telle façon que les deux extrémités de la papillote soient placées sur le versant pédiculaire du pôle rénal. Ainsi le rein est entouré complètement de cellophane par un sac qui, ouvert au niveau du pédicule, laisse celui-ci libre et non serré.

La réintégration du rein se fait après avoir vérifié que le pédicule n'est pas volvulé. »

Habituellement, les suites sont simples, excepté parfois un lâchage des sutures, car il est pratiquement impossible d'empêcher l'animal de lécher sa plaie ou de se gratter contre les parois de sa cage ; des soins locaux, banaux, permettent toujours cependant la cicatrisation secondaire.

La néphrectomie. — Le troisième et dernier temps opératoire est la néphrectomie hétéro-latérale suivant la technique habituelle. Elle est en principe très bien supportée, mais peut parfois déclencher une hypertension maligne qui entraîne la mort de l'animal en 8 à 15 jours. Dans les cas favorables, le syndrome hypertensif s'installe progressivement et reste bien toléré.

(1) Rufol (ND).

(2) Sultirène (ND).

La mesure de la pression est effectuée par ponction directe de l'artère fémorale, grâce à un trocard relié à un kymographe de Ludwig qui permet l'enregistrement d'un tracé, mais ne donne de façon certaine qu'un chiffre de pression moyenne étant donné l'inertie du mercure. Cependant, nous obtenons ainsi un reflet fidèle de l'évolution tensionnelle à partir des chiffres témoins, ceux-ci obtenus après plusieurs séances de conditionnement de l'animal pour éliminer les phénomènes émotifs (adrénalino-sécrétion) et éviter les mouvements intempestifs. Le conditionnement est assez difficile à obtenir car les animaux supportent très mal d'être couchés sur le dos.

Protocole expérimental. — Pour être le plus possible dans des conditions standards, les animaux sont à jeun depuis 24 heures. Ainsi évite-t-on les perturbations pouvant être créées par les sels contenus dans l'alimentation. La durée des épreuves est d'environ 4 heures. L'animal, placé sur un portoir de Pavlov, supporte assez bien cette position debout. Après une ou deux séances de conditionnement, il reste calme pendant toute la durée de l'épreuve dont le déroulement est le suivant :

- Installation de l'animal ;
- Evacuation des résidus possibles des vessies ;
- Recueil des urines témoins pendant vingt minutes (U.T.) ;
- Intubation œsophago-gastrique du produit étudié et de sérum physiologique (20 ml/kg de poids corporel) ;
- Recueil des urines de vingt minutes en vingt minutes pendant trois heures quarante ($U_1 - U_{20} - U_{n...}$).

Le sérum physiologique donné en même temps que le diurétique est destiné à compenser, partiellement, les pertes hydrosalines de l'animal au cours de l'expérience et à servir de vecteur au médicament finement broyé au mortier.

Les épreuves sont effectuées tous les quatre jours environ pour éviter les effets cumulatifs du diurétique. Notre but n'étant pas d'empêcher l'apparition du syndrome hypertensif, les animaux sont « rechargés » en Na^+ et en K^+ par l'adjonction à leur pâtée de chlorure de sodium (5 g/24 heures environ) et de chlorure de potassium (0,50 g par 24 heures). Les désordres hydro-électrolytiques sont ainsi évités, les diurétiques utilisés étant très efficaces.

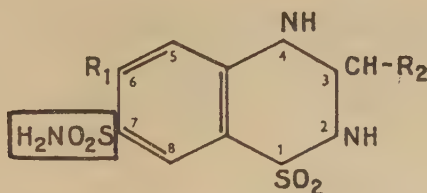
LES PRODUITS.

Nous avons utilisé trois diurétiques :

1) L'hydrochlorothiazide (1) ou 6 chloro 7 sulfamyl 3-4 dihydro 1-2-4 benzothiadiazine 1-1 dioxyde. C'est un produit fréquemment utilisé en clinique humaine et un remarquable diurétique.

2) Le trichlorométhiazide (2) différent du précédent par la présence d'un groupement dichlorméthyl sur le carbone 3. C'est le 3 dichlorométhyl-6 chloro, 7 sulfamyl 3-4 dihydro 1-2-4 benzothiadiazine 1-1 dioxyde.

Il fut choisi, car outre son pouvoir natriurique, des recherches antérieures effectuées dans le Laboratoire de Physiologie de Lyon (Thèse de Lèbre [132]) ont montré que ce produit possède une action kaliurétique beaucoup plus marquée que l'hydrochlorothiazide.



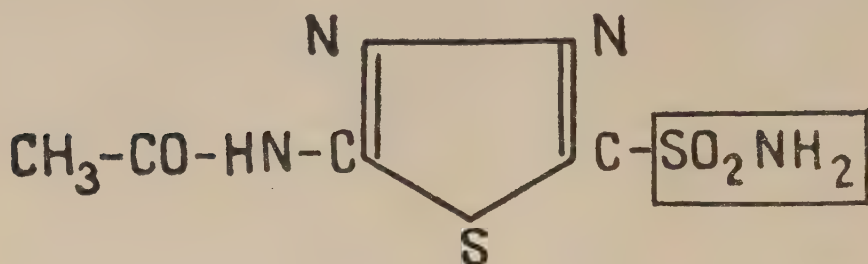
Dénomination commune	Nom déposé	R ₁	R ₂	Elimi- -nation sodique
Chlorothiazide	Diurilix	Cl		1
Hydrochlorothiazide	Esidrex	Cl	H	10
Hydrofluméthiazide	Léodrine	CF ₃	H	10
Benzhydrofluméthiazide	Naturétine Naturine	CF ₃	CH ₂ -C ₆ H ₅	40
Thiabutazide	Eunéphran	Cl	CH ₂ -CH-(CH ₃) ₂	40
Trichlorométhiazide	Naqua	Cl	CH-Cl ₂	50
Cyclopenthiazide	Navidrex	Cl	CH ₂ -	1500

Position des diurétiques, utilisés dans la série
dérivée de la benzathiadiazine

(1) Esidrex (ND).

(2) Naqua (ND), Esmarin (ND).

3) L'acétazolamide ⁽³⁾ se différencie des deux premiers par son plus grand pouvoir inhibiteur de l'anhydrase carbonique, et l'importante élimination rénale de bicarbonate qui caractérise son action diurétique.



Acétazolamide

Ces produits nous permettent d'étudier les variations éventuelles de l'élimination rénale des ions Na^+ , K^+ , CO_3H^- et Ce^- au cours du développement d'une hypertension par encapsulation chez le Chien.

La posologie des drogues fut la suivante :

— Hydrochlorothiazide	1 mg/kg
— Trichlorométhiazide	1 mg/kg
— Acétazolamide	10 mg/kg

Les dosages des ions furent effectués par les méthodes suivantes :

- Pour le sodium et le potassium : photométrie de flamme.
- Pour les bicarbonates : Autoanalyser Technicon.
- Pour le chlore : méthode Schales et Schales avec diphényl carbazone et nitrate mercurique.

(3) Diamox (ND).

Expérimentation

Nous avons préparé six animaux. Cinq ont pu être conservés jusqu'au bout de l'expérimentation mais quatre seulement ont constitué une hypertension artérielle nette. Les résultats de l'animal qui n'a pas présenté de syndrome hypertensif, probablement en raison d'une encapsulation défectueuse, seront néanmoins rapportés à titre de témoins. Une chienne est morte, après la néphrectomie, de complications post-opératoires tardives.

Les résultats seront présentés de façon diverse :

1° *Pour la chienne Thalie*, sous forme de tableaux qui rassemblent les chiffres exprimant :

- a) le volume de la diurèse (en ml) pendant chaque période de 20 minutes ;
- b) la concentration (en mEq/l) de chaque ion et la quantité totale (en mEq) contenue dans les urines recueillies pendant ces mêmes 20 minutes. Ceci permet d'exprimer le débit (en 20 minutes).

La première ligne (UT) des tableaux correspond au recueil d'urine témoin pendant 20 minutes avant l'ingestion du diurétique. Les lignes suivantes (U_1 , U_2 , U_3 ...) donnent les chiffres obtenus par le recueil des urines après la drogue, de 20 min. en 20 min. pendant trois heures quarante.

2° *Pour la chienne Euterpe*, sous forme de graphiques établis à partir des tableaux du type décrit ci-dessus.

Ces deux moyens d'expression sont sans doute les plus exacts et les plus objectifs pour suivre l'évolution des réponses rénales au cours des différentes phases de l'expérimentation.

3° Pour éviter une répétition fastidieuse de tableaux et de graphiques, toutes les épreuves de diurèse effectuées sur les autres animaux ont été résumées en indiquant, pour chaque ion :

- a) la quantité en milliéquivalents éliminée en vingt minutes avant l'absorption de diurétiques. Ce sont les chiffres témoins ;
- b) la quantité totale en milliéquivalents excrétée en trois heures quarante minutes, c'est-à-dire pendant dix périodes consécutives de vingt minutes, après l'ingestion du produit étudié, plus la période témoin.

Il est facile de voir ainsi, qu'en multipliant par dix les chiffres témoins, on les trouve toujours inférieurs à ceux obtenus sous l'action des salidiurétiques.

« EUTERPE »

Chienne femelle, 14 kg.

Ce chien étant le premier de la série n'a été testé qu'avec l'hydrochlorothiazide d'une part, et d'autre part nous n'avons suivi que l'élimination sodée.

19- 2-1963. *DOUBLE CYSTOSTOMIE* : Intervention sans incidents. Suites simples.

3- 3-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 14 mg/310 ml de sérum physiologique.

7- 6-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 14 mg/310 ml de sérum physiologique.

PRESSIION ARTERIELLE : Témoin 160 mm Hg, chien très calme.

14- 6-1963. *ENCAPSULATION REIN GAUCHE* : Intervention satisfaisante. Suites simples.

2-10-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide. La dose est passée à 16 mg, car l'animal a grossi de 2 kg pendant les trois mois d'interruption de l'expérimentation.

9-10-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.

PRESSIION ARTERIELLE : 160 mm Hg.

15-10-1963. *NEPHRECTOMIE DROITE* : Intervention sans incidents. Voies excrétrices en bon état.

30-10-1963. PRESSIION ARTERIELLE : 165 mm Hg.

5-11-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.

14-11-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.

26-11-1963. PRESSIION ARTERIELLE : 180 mm Hg.

9-12-1963. PRESSIION ARTERIELLE : 195 mm Hg.

13-12-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.

23-12-1963. PRESSIION ARTERIELLE : 200 mm Hg.

3- 1-1964. PRESSIION ARTERIELLE : 210 mm Hg.

24- 1-1964. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.

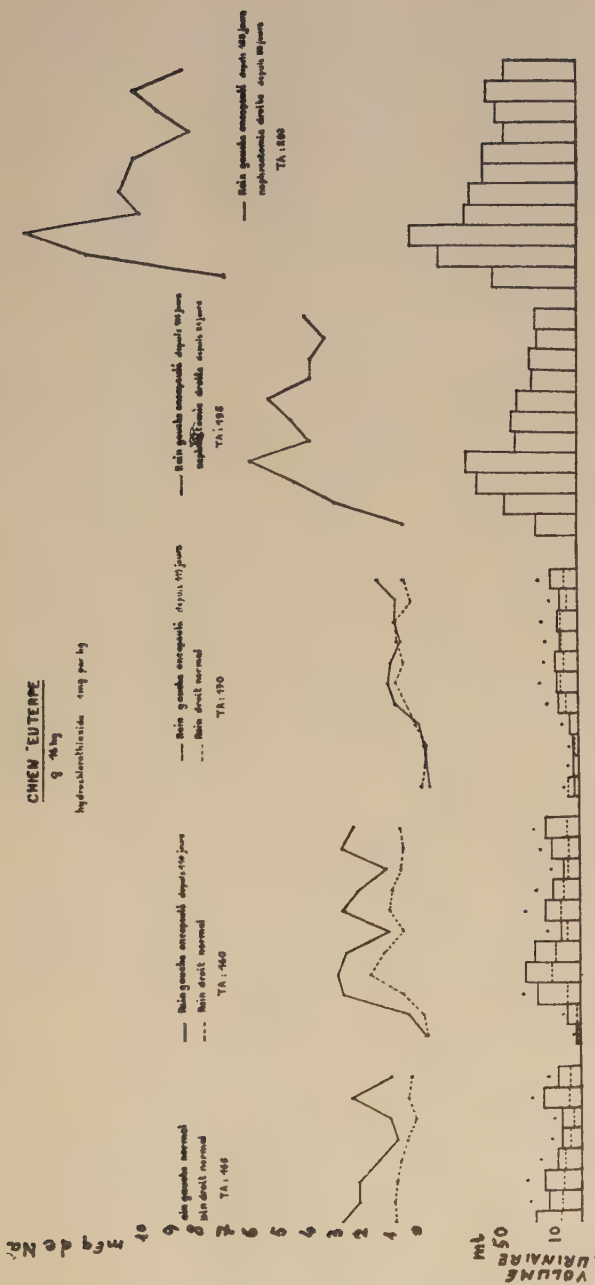
- 28- 1-1964. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 20- 2 1964. PRESSION ARTERIELLE : 210 mm Hg.
- 20- 3-1964. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 16 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 18- 4-1964. Depuis quelques jours, l'animal est dans un état de torpeur grandissant. Urémie 4 g/l.
- 19- 4-1964. Mort. Vérification 12 h. après environ : rein blanc, petit, atteint déjà de lésions cadavériques. Il existe au niveau du pôle supérieur un gros kyste hématique de la taille d'une prune ; au pôle inférieur, présence d'un volumineux abcès au centre duquel se trouve la cellophane. A la coupe, le rein est très petit, blanc, entouré d'une gangue fibro-scléreuse épaisse de 2 mm environ. Les voies excrétrices sont très dilatées.

Conclusion. — Tout d'abord il est à noter que cet animal a vécu plus d'un an avec la double cystostomie et six mois avec un seul rein encapsulé, ayant entraîné une hypertension avec une augmentation des chiffres de 50 mm Hg. La mort a été provoquée par une infection rénale grave.

Les courbes montrent que l'action de la drogue se manifeste environ 20 minutes après l'ingestion ; ce laps de temps correspond probablement à l'absorption intestinale. Le maximum est rapidement atteint, en quarante à soixante minutes environ.

La décroissance du débit est beaucoup plus lente. Aussi nous n'avons jamais eu le retour aux chiffres témoins. Les épreuves ont toujours été arrêtées au bout de quatre heures ; passé ce délai l'animal ne supporte que difficilement la position debout dans le portoir de Pavlov. Nous aurions pu interrompre les épreuves pour laisser le chien se reposer puis recueillir les urines à nouveau. Nous ne l'avons pas fait, car notre but était seulement de savoir si les diurétiques étaient actifs ou non, la durée d'action du médicament n'étant pas notre propos essentiel.

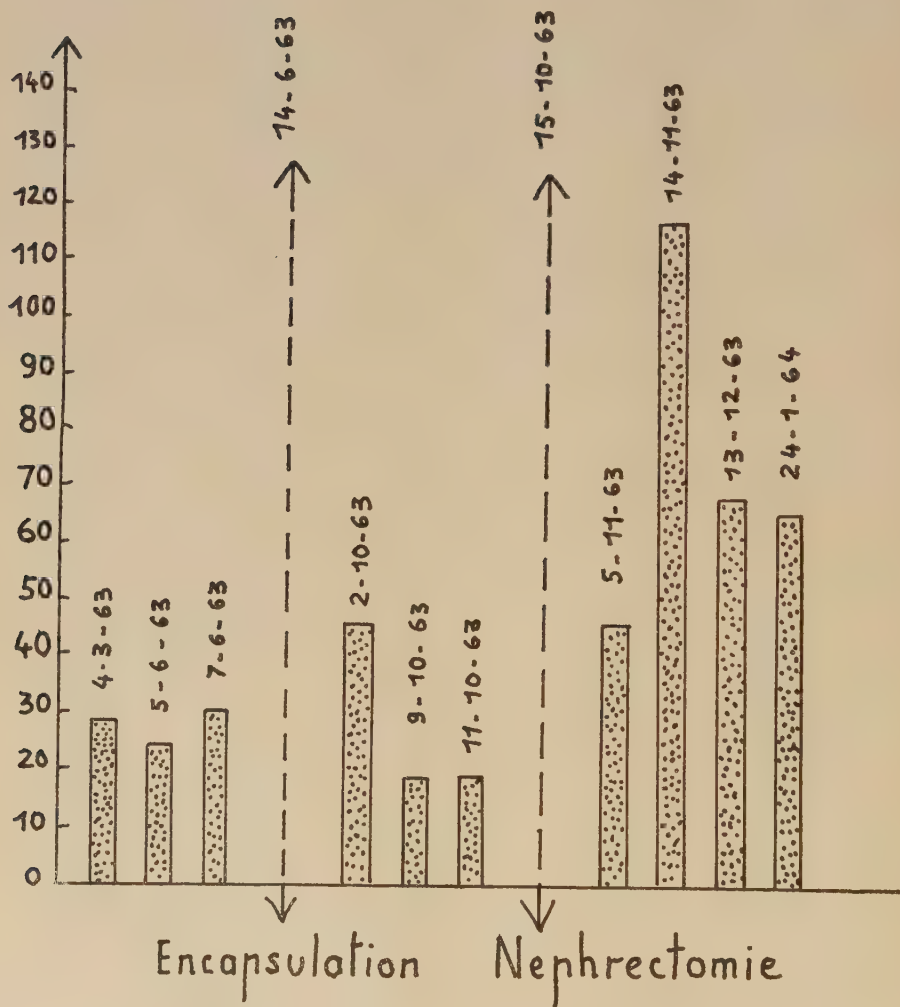
La succession des courbes montrent que le rein encapsulé élimine moins pendant la deuxième phase, compensé par le rein intact ; puis après la néphrectomie non seulement il compense la perte de l'autre rein, mais élimine une quantité de sodium supérieure à celle excrétée par les deux reins en place.



Evolution de la réponse rénale aux diurétiques au cours des différentes étapes expérimentales.

La diurèse est donnée pour chaque rein ;
les points représentent la diurèse des deux reins.

Hydrochlorothiazide



Représentation schématique de l'évolution de la quantité totale en mEq, de sodium éliminée pendant une épreuve de 4 heures au cours des différentes phases de l'expérimentation chez la chienne « EUTERPE ».

« THALIE »

Chien femelle, 19 kg.

- 8-10-1963. *DOUBLE CYSTOSTOMIE* : Intervention sans incidents. Suites simples.
- 17-10-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 19 mg/400 ml de sérum physiologique.
- 21-10-1963. Epreuve de diurèse avec acétazolamide 190 mg/400 ml de sérum physiologique.
- 25-10-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 19 mg/400 ml de sérum physiologique.
- 29-10-1963. Epreuve de diurèse avec trichlorométhiazide 19 mg/400 ml de sérum physiologique.
- 4-11-1963. Epreuve de diurèse avec acétazolamide 190 mg/400 ml de sérum physiologique.
- 8-11-1963. Epreuve de diurèse avec trichlorométhiazide 19 mg/400 ml de sérum physiologique.

PRESSION ARTERIELLE : Témoin 165 mm Hg (mais animal très agité malgré plusieurs séances de conditionnement).

- 15-11-1963. *ENCAPSULATION REIN DROIT* : Intervention sans incidents. Pas de dilatation des voies excrétrices.
- 21-11-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 15 mg/350 ml de sérum physiologique. Les doses ont été diminuées, car l'animal a maigri de 4 kg.
- 25-11-1963. Epreuve de diurèse avec acétazolamide 150 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 28-11-1963. Epreuve de diurèse avec trichlorométhiazide 25 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 3-12-1963. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 15 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 7-12-1963. Epreuve de diurèse avec acétazolamide 150 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 11-12-1963. Epreuve de diurèse avec trichlorométhiazide 15 mg/350 ml de sérum physiologique.

PRESSION ARTERIELLE : 150 mm Hg (après plusieurs mesures et chien calme).

- 16-12-1963. *NEPHRECTOMIE REIN GAUCHE* : Intervention sans incidents. Début de dilatation urétérale.
- 19-12-1963. Urémie 0,50 g/l.
- 23-12-1963. *PRESSIION ARTERIELLE* : 175 mm Hg (animal calme).
- 3- 1-1964. *PRESSIION ARTERIELLE* : 190 mm Hg.
- 6- 1-1964. Epreuve de diurèse avec hydrochlorothiazide 15 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 10- 1-1964. Epreuve de diurèse avec acétazolamide 150 mg/350 ml de sérum physiologique.
- 14- 1-1964. *PRESSIION ARTERIELLE* : 185 mm Hg.
- 20- 1-1964. Malgré la mise en jeu d'un traitement antibiotique, l'infection urinaire persiste, avec retentissement sur l'appareil sus-jacent. Urémie 4,20 g/l.
- 21- 1-1964. Mort. Vérification : rein hydro-pyo-néphrotique avec dilatation pyélocalicielle. La gangue fibreuse avec la cellophane atteint environ 3 mm d'épaisseur.

Conclusion. — Cet animal a constitué une hypertension, les chiffres ayant augmenté de 40 mm Hg. Le rein encapsulé répond très bien mais l'élimination du sodium est supérieure à celle que l'on pourrait attendre. En effet la quantité excrétée est plus grande que celle éliminée par les deux reins ensemble, au cours des temps opératoires précédant la néphrectomie.

A noter que la mort de l'animal a été provoquée par une insuffisance rénale d'origine infectieuse probablement.

EXPERIENCE DU 21 OCTOBRE 1963

Acétazolamide 200 mg/400 ml de sérum Physiologique

URINES	REIN			DROIT			REIN			GAUCHE							
	VOLUMES	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻	VOLUMES	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻							
		/C / mEq/l.	Q.T. mEq.				/C / mEq/l.	Q.T. mEq.			/C / mEq/l.	Q.T. mEq.					
													/C / mEq/l.	Q.T. mEq.	/C / mEq/l.	Q.T. mEq.	
U _T	12,5	103	1,28	217	2,71	14,75	0,18	188	2,35	18,5	146	2,70	95	1,75	13,5	0,24	4,8
U ₁	30	95	2,85	210	6,3	50	1,5	168	5,04	30	166	3,98	71,2	2,13	43	1,29	162
U ₂	64	127	8,12	217	13,8	56	3,58	95	6,08	67	159	0,6	104	6,96	52	3,48	130
U ₃	73	58	4,23	149	10,8	42	3,06	133	9,70	81	133	10,7	50	4,05	36	2,91	106
U ₄	69	51	3,51	121	8,35	35	2,41	79	5,45	74	109	8,06	47	3,47	39	2,88	66
U ₅	52	61,2	3,18	133	6,91	40	2,08	75	3,90	58	121	7,01	46	2,66	21,5	1,24	82
U ₆	44	61,5	2,70	144	6,33	46	2,02	91	4	55	153	8,41	50,2	2,76	36	1,98	94
U ₇	39	50	1,95	158	6,16	38	1,48	83	3,23	38	156	5,92	61	2,31	39	1,48	74
U ₈	35	71	2,48	177	6,18	53	1,85	83	2,90	30	180	5,4	50,5	1,51	61	1,83	94
U ₉	27	67	1,80	170	3,59	49	1,32	118	3,18	24	158	3,79	66	1,58	56	1,34	86
U ₁₀	15	76	1,14	158	2,37	51	0,76	91	1,36	16	165	2,64	73	1,16	54	0,86	90

EXPERIENCE DU 25 Octobre 1963

Hydrochlorothiazide 19 mg/400 ml de serum Physiologique

URINES	R E I N				D R O I T				R E I N				G A U C H E			
	Na ⁺		K ⁺		GO3H ⁻		Cl ⁻		Na ⁺		K ⁺		GO3H ⁻		Cl ⁻	
	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.	/G / mEq/L	Q.T. mEq.
U _T	97	1,06	147	1,61	20	0,22	180	1,98	108	0,76	95	0,66	16,5	0,11	120	0,84
U ₁	133	1,33	181	1,81	33	0,33	200	2,00	130	1,30	133	1,33	24	0,24	120	1,20
U ₂	201	5,22	67	1,74	24,5	0,63	240	6,24	147	3,96	52	1,40	18,5	0,49	150	4,05
U ₃	177	6,01	45	1,53	14	0,47	180	6,12	130	5,20	46	1,84	12,5	0,50	144	5,76
U ₄	147	4,41	33	0,99	5,5	0,16	170	5,10	123	4,18	34	1,15	8,5	0,29	134	4,55
U ₅	147	3,38	30	0,69	1	0,023	186	4,27	126	3,52	31	0,86	3,5	0,098	128	3,58
U ₆	135	3,64	23	0,62	0,5	0,013	180	4,86	118	3,42	23	0,66	2	0,058	150	4,35
U ₇	109	3,05	16	0,44	0,5	0,014	146	4,08	102	2,65	16	0,41	1	0,026	150	3,90
U ₈	153	3,06	18	0,36	0		180	3,60	130	2,34	19	0,34	2,5	0,045	160	2,88
U ₉	168	2,52	23	0,34	0		220	3,30	146	2,62	23	0,41	1	0,018	180	2,70
U ₁₀	194	2,32	61	0,73	0		240	2,88	177	2,30	50	0,65	1	0,013	200	2,60

EXPERIENCE DU 29 Octobre 1963

Trichloro-
méthiazide : 20 mg/400 ml de sérum Physiologique

URINES	R E I N D R O I T					R E I N G A U C H E				
	VOLUME	Na ⁺ C / (Q.T. / mEq. l)	K ⁺ C / (Q.T. / mEq. l)	CO ₃ H ⁻ C / (Q.T. / mEq. l)	Cl ⁻ C / (Q.T. / mEq. l)	VOLUME	Na ⁺ C / (Q.T. / mEq. l)	K ⁺ C / (Q.T. / mEq. l)	CO ₃ H ⁻ C / (Q.T. / mEq. l)	Cl ⁻ C / (Q.T. / mEq. l)
U _T	7	33	0,23	227	1,59	0,5	0,005			
U ₁	5	68	0,34	83	0,41	3,5	0,175	130		
U ₂	16	150	2,40	64	1,02	16,5	0,264	200		
U ₃	22	166	3,65	48	1,05	15,5	0,341	200		
U ₄	19	173	3,28	51	0,96	11,5	0,218	220		
U ₅	15	186	2,79	39	0,58	2,5	0,03	240		
U ₆	12	196	2,35	44	0,52	4	0,048	246		
U ₇	9	198	1,78	84	0,75	3,5	0,022	266		
U ₈	12	173	2,07	58	0,69	1,5	0,018	230		
U ₉	22	126	2,77	38	0,83	2,5	0,055	168		
U ₁₀	20	113	2,26	35	0,70	2	0,04	144		

EXPERIENCE DU 4 NOVEMBRE 1963

Acétazolamide 200 mg/400 ml de sérum Physiologique

URINES	VOLUMES	R E I N				D R O I T				S E R U M				R E I N				G A U C H E			
		Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻				
		/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l	/C / Q.T. / mEq/l			
U _T	2			0,5	0,001					2						1	0,002	110		0,22	
U ₁	2			8	0,01		114		2,28	2						8	0,01				
U ₂	9	240	2,16	0,86	114	1,02	72	0,65	11					250	2,75	99	1,09	72	0,79	140	1,54
U ₃	25	118	2,95	1,82	96	2,40	60	1,50	27					113	3,05	66	1,80	62	1,67	114	3,07
U ₄	25	126	3,17	1,80	138	3,45	64	1,60	35					128	4,50	60	2,11	82	2,87	114	3,08
U ₅	20	156	3,12	1,58	120	2,40	76	1,52	23					166	3,84	71	1,63	100	2,30	134	3,08
U ₆	18	187	3,38	1,44	174	3,13	84	1,51	22					196	4,32	72	1,60	84	1,84	120	2,64
U ₇	18	175	3,16	1,44	160	2,88	80	1,44	24					163	3,92	65	1,57	110	2,64	120	2,88
U ₈	13	306	3,97	1,21	148	1,92	54	0,70	22					128	2,82	76	1,69	100	2,20	90	1,98
U ₉	16	255	4,08	1,55	112	1,79	56	0,89	19					126	2,41	75	1,43	102	1,93	80	1,52
U ₁₀	22	121	2,67	1,54	108	2,37	52	1,14	23					111	2,56	56	1,30	58	1,33	80	1,04

Trichloro- 20 mg/400 ml sérum physiologique
méthiazide

URINES	REIN DROIT			REIN GAUCHE										
	VOLUMES	Na ⁺ / C / mEq/L	K ⁺ / C / Q.T. mEq/L	CO ₃ H ⁻ / C / Q.T. mEq/L	Cl ⁻ / C / Q.T. mEq/L	VOLUMES	Na ⁺ / C / mEq/L	K ⁺ / C / Q.T. mEq/L	CO ₃ H ⁻ / C / Q.T. mEq/L	Cl ⁻ / C / Q.T. mEq/L				
U _T	21	54	1,13	2,1	0,04	124	2,60	18	68	1,22	2,1	0,03	134	2,41
U ₁	10	48	0,48	42,-	0,42	154	1,54	7	77	0,53	4,6	0,03	190	1,33
U ₂	23	160	3,68	31,-	0,71	280	6,44	25	161	4,02	2,1	0,52	284	7,10
U ₃	52	119	6,18	1,4	0,07	220	11,4	49	121	5,92	1,1	0,53	180	8,82
U ₄	63	79	4,97	1,-	0,06	158	9,95	62	80	4,96	0,8	0,49	138	8,55
U ₅	24	130	3,12	0,2	0,04	264	6,33	30	137	4,11	2,-	0,60	200	6,-
U ₆	33	102	3,36	1,7	0,05	190	6,27	32	123	3,93	1,4	0,44	156	4,99
U ₇	28	99	2,77	1,7	0,04	180	5,04	28	100	2,80	1,3	0,36	164	4,59
U ₈	20	128	2,56	2,1	0,04	214	4,28	25	137	3,42	1,4	0,35	208	5,2
U ₉	13	153	1,98	26	0,33	260	3,38	14	147	2,05	2,1	0,29	238	3,33
U ₁₀	10	133	1,33	34	0,34	266	2,66	11	139	1,52	3,-	0,33	234	2,57
U ₁₁	11	133	1,46	40	0,44	280	3,08	9	1,34	1,20	3,3	0,29	240	2,16

concentration en carbonates dans les urines voisine de 0

concentration en carbonates dans les urines voisine de 0

EXPERIENCE DU 21 NOVEMBRE 1963

Hydrochlorothiazide 15 mg/350 ml de sérum Physiologique

URINES	R E I N				D R O I T (Encapsulé)				R E I N				G A U C H E					
	VOLUMES	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻	VOLUMES	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻	VOLUMES	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻			
		/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.		/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.		/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.	/ C / Q.T. / mEq. / l.		
U _T	9	130	1,17	15	0,13	1	0,009	82	0,74	9	170	1,53	30	0,27	0,5	0,04	204	1,83
U ₁	4	133	0,53	80	0,32	0,75	0,003	174	0,70	6	170	1,02	79	0,47	0,5		226	1,35
U ₂	9	189	1,70	75	0,67	11,5	10,1	178	1,60	12	220	2,64	62	0,74	7	0,08	264	3,17
U ₃	19	111	2,10	54	1,03	11	0,2	134	2,54	20	100	2,-	47	0,94	5	0,01	164	3,28
U ₄	21	149	3,12	25	0,52	1,25	0,02	178	3,74	24	140	3,36	39	0,93	0,75	0,01	214	5,13
U ₅	29	139	4,03	18	0,52	< 1		166	4,8	34	100	3,40	20	0,69	0,5	0,01	198	6,73
U ₆	31	109	3,39	11	0,34	< 1		140	4,34	41	110	4,50	11	0,45	0,5	0,02	156	6,40
U ₇	33	118	3,89	9	0,30	< 1		124	4,09	40	120	4,80	9,-	0,36	0,5	0,02	150	6,-
U ₈	32	115	3,68	12	0,38	< 1		144	4,6	36	120	4,32	12	0,43	0,5		160	5,76
U ₉	23	120	2,76	17	0,39	< 1		164	3,77	27	130	3,51	19	0,51	0,5		184	4,96
U ₁₀	13	151	1,96	25	0,32	< 1		214	2,78	15	165	2,47	26	0,39	0,5		222	3,33

EXPERIENCE DU 25 NOVEMBRE 1963

Acétazolamide 150 mg/350 ml de sérum physiologique

URINES	VOLUMES	REIN DROIT (encapsulé)				REIN GAUCHE			
		Na ⁺ C / Q.T. / mEq/l	K ⁺ C / Q.T. / mEq/l	CO ₃ H ⁻ C / Q.T. / mEq/l	Cl ⁻ C / Q.T. / mEq/l	Na ⁺ C / Q.T. / mEq/l	K ⁺ C / Q.T. / mEq/l	CO ₃ H ⁻ C / Q.T. / mEq/l	Cl ⁻ C / Q.T. / mEq/l
U _T	13	16	0,20	15	0,19	1,75	0,02	42	0,54
U ₁	7	28,6	0,19	33	0,23	1,25	0,003	60	0,42
U ₂	9	37,8	0,33	20	0,18	3	0,02	54	0,48
U ₃	13	33,4	0,42	12	0,15	3,5	0,04	48	0,62
U ₄	17	91	1,54	74	1,25	19	7,31	54	0,91
U ₅	20	158	3,16	82	1,64	16	2,56	48	0,96
U ₆	19	182	3,45	69	1,31	18,25	2,77	50	0,95
U ₇	16	177	2,83	74	1,18	18	2,30	52	0,83
U ₈	16	156	2,49	76	1,21	18	2,30	48	0,76
U ₉	17	142	2,41	66	1,12	15,5	2,10	32	0,54
U ₁₀	16	130	2,08	47	0,75	13,75	1,76	36	0,57

EXPERIENCE DU 28 Novembre 1963

Trichloro-

méthiazide : 15mg/350 ml de sérum physiologique

	R E I N				D R O I T (Encapsulé)				R E I N				G A U C H E			
	Na ⁺		K ⁺		CO ₃ H ⁻		Cl ⁻		Na ⁺		K ⁺		CO ₃ H ⁻		Cl ⁻	
	VOLUMES	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	VOLUMES	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$	$\frac{Q.T.}{mEq/L}$
U _T	(8	36	0,29	17	0,13	5,75	0,046	42	0,33	14	96	1,35	40	0,56	150	2,1
U ₁	(6	67	0,40	34	0,20	1,5	0,009	104	0,62	10	109	1,09	50	0,50	192	1,92
U ₂	(38	167	6,37	37	1,44	<1		210	7,98	20	143	2,86	19	0,38	178	3,56
U ₃	(49	172	8,43	31	1,51	<1		176	8,62	22	164	3,61	18	0,41	160	3,52
U ₄	(45	137	6,17	30	1,35	<1		168	7,56	24	115	2,77	20	0,48	150	3,60
U ₅	(19	99	1,88	24	0,46	<1		176	3,34	36	126	4,53	24	0,86	154	5,54
U ₆	(20	97	1,94	25	0,50	<1		144	2,88	40	118	4,72	21	0,81	150	6,-
U ₇	(15	126	1,9	22	0,33	<1		170	2,55	27	111	3,-	16	0,43	156	4,21
U ₈	(15	110	1,65	20	0,30	<1		168	2,52	25	137	3,43	17	0,44	168	4,20
U ₉	(11	132	1,45	22	0,24	<1		180	1,98	19	153	2,90	18	0,34	200	3,80
U ₁₀	(12	130	1,56	19	0,23	<1		182	2,18	21	155	3,26	16	0,35	194	4,07

EXPERIENCE DU 3 Décembre 1963

Hydrochlorothiazide 15 mg/350 ml de serum physiologique

	R E I N				D R O I T (Encapsulé)				R E I N				G A U C H E			
	Na ⁺		K ⁺		CO ₃ H ⁻		Cl ⁻		Na ⁺		K ⁺		CO ₃ H ⁻		Cl ⁻	
	/ C /		/ C /		/ C /		/ C /		/ C /		/ C /		/ C /		/ C /	
	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq	mEq/l	Q.T. / mEq
U _T	18	190,9	3,45	57,3	1,03	2,25	0,040	100	1,80	8	52,9	0,42	91,1	0,72	1,25	0,01
U ₁	5	98,9	0,49	67,3	0,33	3,50	0,017	104	0,50	10	85	0,85	119	1,19	1,50	0,01
U ₂	13	106,7	1,38	43,-	0,55	7,50	0,09	136	1,76	36	137,1	4,93	36,6	1,31	0,75	0,02
U ₃	26	105,8	2,75	22,7	0,59	6,-	0,15	148	3,84	60	135,4	8,12	31,4	1,88	1	0,06
U ₄	19	163,1	3,09	25,3	0,48	1		22,8	4,52	39	140,6	5,48	21,2	0,82	4	0,15
U ₅	14	142,3	1,99	22,2	0,31	5,50	0,07	188,-	2,63	30	192,6	5,77	31,4	0,94	1,75	0,05
U ₆	20	128,4	2,56	18,4	0,36	4,25	0,08	168	3,36	32	178,8	5,72	19,7	0,63	1,25	0,04
U ₇	16	165,7	2,65	15,6	0,24	2,25	0,03	230	3,68	28	135,4	3,79	19,7	0,55	10,5	0,29
U ₈	11	140,6	1,54	17,1	0,18	17,50	0,19	174	1,91	21	180,5	3,79	14,8	0,31	3,-	0,06
U ₉	18	130,2	2,34	14,8	0,26	13,50	0,24	164	2,95	23	173,6	4,-	15,6	0,35	1,25	0,02
U ₁₀	12	123	1,47	15,3	0,18	11,50	0,13	150	1,80	19	163,1	3,09	17,4	0,33	1	0,01

EXPERIENCE DU 7 Décembre 1963

Acétazolamide 150 mg/350 ml de sérum physiologique

URINES	R E I N				D R O I T (Encapsulé)				R E I N				G A U C H E					
	Na ⁺		K ⁺		CO ₂ H ⁻		Cl ⁻		Na ⁺		K ⁺		CO ₂ H ⁻		Cl ⁻			
	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.	/ C / (Q.T. mEq./l) mEq.			
VOLUMES									VOLUMES									
U _T	18	12,5	0,225	11,7	0,21	2	0,036	32	0,57	40	19,-	0,76	16,6	0,66	1,-	0,04	52	2,08
U ₁	9	16,9	0,15	9,7	0,08	2,5	0,022	34	0,30	20	39,9	0,79	36,3	0,72	<1,-		76	1,52
U ₂	25	27,3	0,68	24,5	0,61	20,25	0,50	36	0,90	53	57,2	3,03	31,2	1,65	16,5	0,87	74	3,92
U ₃	30	60,7	1,82	51,2	1,53	71,-	2,13	32	0,96	74	90,2	6,67	43,-	3,18	52,-	3,84	72	5,32
U ₄	23	104,1	2,40	50,4	1,15	88,-	2,02	40	0,92	60	128,4	7,70	38,1	2,28	68,-	4,08	78	4,68
U ₅	17	145,8	2,47	63,4	1,07	124,-	2,10	44	0,74	40	163,1	6,52	44,5	1,78	92,-	3,68	104	4,16
U ₆	18	157,1	2,82	50,4	0,90	120,-	2,16	46	0,82	32	197,9	6,33	46,8	1,49	102,-	3,26	114	3,64
U ₇	19	123,2	2,34	49,4	0,93	92,-	1,74	50	0,95	38	175,3	6,66	46,8	1,77	88,-	3,34	110	4,18
U ₈	23	67,7	1,56	34,-	0,78	58	1,33	40	0,92	36	128,4	4,62	40,4	1,45	60,-	2,16	98	3,52
U ₉	22	68,5	1,50	30,2	0,66	46,-	1,01	40	0,88	44	96,3	4,23	24,3	1,06	36,-	1,58	86	3,78
U ₁₀	14	76,4	1,06	36,3	0,50	48,-	0,67	50	0,70	31	118,9	3,68	38,6	1,19	34,-	1,05	104	3,22

EXPERIENCE DU 11 Décembre 1963

Trichloro-
méthiazide : 15 mg/350 ml de sérum physiologique

URINES	R E I N			D R O I T (Encapsulé)			R E I N			G A U C H E								
	Na ⁺		K ⁺	CO ₃ H ⁻		Cl ⁻	VOLUMES	Na ⁺		K ⁺	CO ₃ H ⁻		Cl ⁻					
	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.		/ C / mEq/L	Q.T. mEq.			/ C / mEq/L	Q.T. mEq.		/ C / mEq/L	Q.T. mEq.						
	VOLUMES	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.	VOLUMES	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.	/ C / mEq/L	Q.T. mEq.				
U _T	10	138,8	1,38	25,6	0,25	6,25	0,062	50	0,50	24	244,7	5,87	44	1,05	2	0,048	112	2,68
U ₁	7	101,5	0,71	60,1	0,42	17,25	0,12	88	0,61	18	156,2	2,81	76	1,36	8,75	0,15	174	3,13
U ₂	30	114,5	3,43	23,8	0,71	11,75	0,35	106	3,18	83	147,5	12,2	27,8	2,30	4,25	0,34	162	13,4
U ₃	30	98,9	2,96	14,8	0,44	6	0,18	109	3,27	84	121,5	10,2	17,9	1,50	1,5	0,12	140	11,7
U ₄	22	128,4	2,82	14,8	0,32	4,5	0,099	132	2,90	64	161,4	10,3	21,2	1,35	1,-	0,064	176	11,2
U ₅	21	131,9	2,76	9,7	0,20	4,5	0,094	138	2,89	62	161,4	10,-	15,6	0,96	1,-	0,062	188	11,6
U ₆	18	137,1	2,46	8,7	0,15	5	0,090	136	2,44	46	171,8	7,90	11,2	0,51	1,25	0,055	188	8,64
U ₇	17	151	2,56	11,7	0,19	13	0,22	136	2,31	40	199,6	7,98	9,4	0,37	3	0,12	204	8,16
U ₈	13	171,8	2,23	11,7	0,15	20,75	0,26	148	1,92	32	204,8	6,55	8,1	0,25	4,5	0,14	222	7,10
U ₉	14	173,6	2,43	11	0,15	25,5	0,35	140	1,96	33	213,5	7,04	7,6	0,25	5,75	0,18	206	6,79
U ₁₀	8	173,6	1,38	13,-	0,10	30	0,24	140	1,12	28	213,5	5,97	9,2	0,25	4,5	0,12	216	6,04

EXPERIENCE DU 6 Janvier 1964

Hydrochlorothiazide : 15 mg/350 ml de serum physiologique

NEPHRECTOMIE GAUCHE
DEPUIS 21 JOURS

URINES	R E I N D R O I T (encapsulé)							
	Na ⁺		K ⁺		CO ₃ H ⁻		Cl ⁻	
	VOLUMES	/ C / mEq/l	Q.T. mEq.	/ C / mEq/l	Q.T. mEq.	/ C / mEq/l	Q.T. mEq.	/ C / mEq/l
U _T	70	215	15,05	41	2,87	5	0,35	122
U ₁	83	160	13,28	36	2,98	5	0,41	128
U ₂	110	153	19,89	28	3,64	5,5	0,71	110
U ₃	128	166	21,2	32	4,09	8,25	1,05	110
U ₄	96	186	17,85	34	3,26	7,75	0,74	126
U ₅	98	184	18,03	31	3,03	8,25	0,80	120
U ₆	92	189	17,38	29	2,66	7,5	0,69	116
U ₇	85	203	17,25	30	2,55	8,5	0,72	128
U ₈	83	205	17,01	29	2,40	8,25	0,68	134
U ₉	71	213	15,12	28	1,98	8,75	0,62	160
U ₁₀	83	222	18,42	29	2,40	11,-	0,91	174

EXPERIENCE DU 10 JANVIER 1964

Acétazolamide 15 mg/350 Ml de sérum Physiologique

URINES	R E I N D R O I T (encapsulé)									
	Na ⁺		K ⁺		CO ₃ H ⁻		Cl ⁻			
	VOLUMES	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.	/ C / Q.T. / mEq/l.
U _T	21	73	1,53	43	0,90	1,75	0,03	88	1,84	
U ₁	18	52	0,93	40	0,72	2,25	0,04	94	1,69	
U ₂	51	78	3,97	30	1,53	8	0,40	82	4,18	
U ₃	95	69	6,55	24	2,28	18	1,71	58	5,51	
U ₄	72	78	5,61	31	2,23	28	2,01	60	4,32	
U ₅	50	94	4,70	40	2	36	1,80	72	3,6	
U ₆	46	126	5,79	46	2,11	46	2,11	86	3,95	
U ₇	33	132	4,35	53	1,74	56	1,84	90	2,97	
U ₈	40	129	5,16	48	1,92	54	2,16	80	3,2	
U ₉	23	141	3,24	50	1,15	56	1,28	78	1,79	
U ₁₀	22	140	3,08	47	1,03	60	1,32	74	1,62	

NEPHRECTOMIE GAUCHE

DEPUIS 25 JOURS

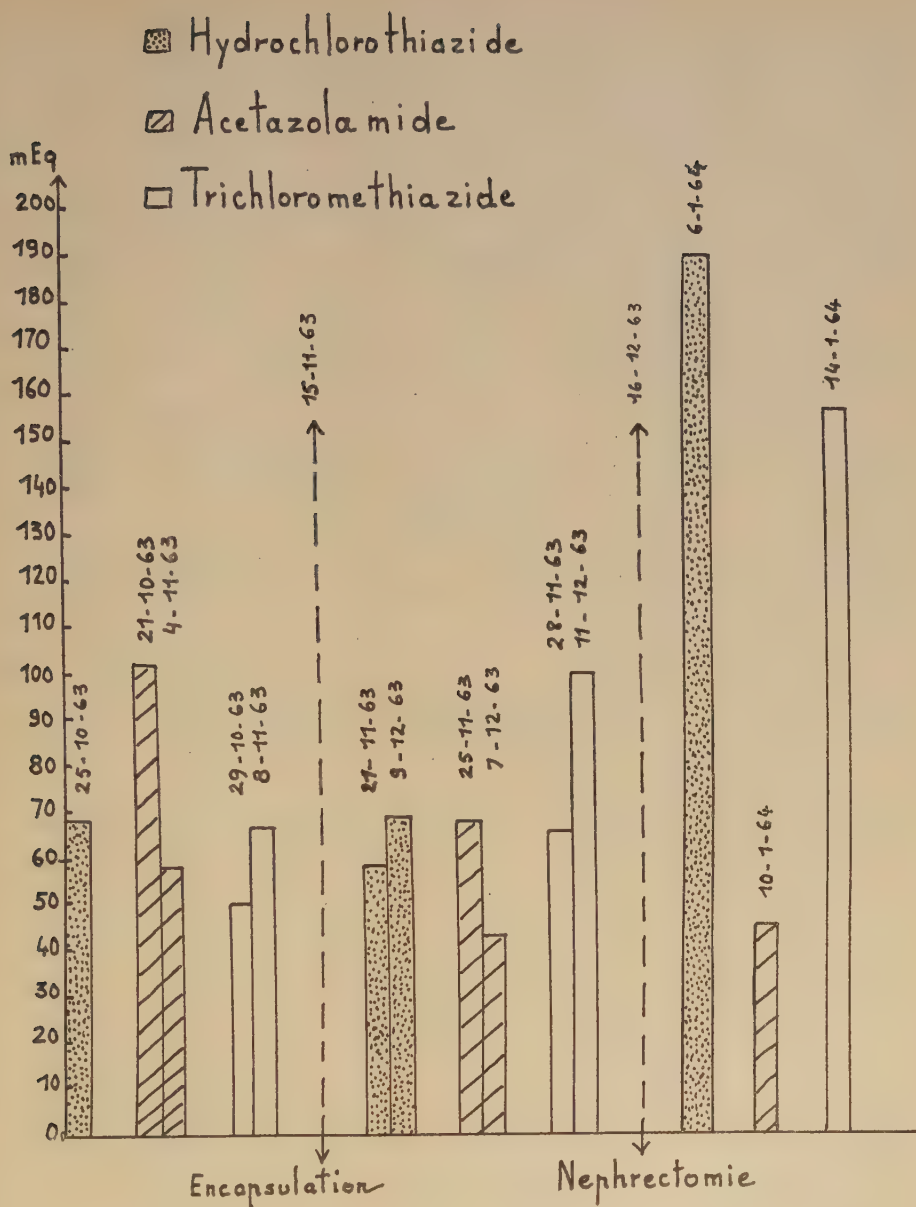
EXPERIENCE DU 14 JANVIER 1964

Trichlorométhiazide 15 mg/350 ml de sérum Physiologique

	R E I N D R O I T (encapsulé)									
	Na ⁺	K ⁺	CO ₃ H ⁻	Cl ⁻						
	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l	/ C / Q.T. / mEq/l
U _T	110	92	10,1	32	3,52	4	0,44	102	11,2	
U ₁	73	96	7	31	2,26	2,75	0,20	104	7,59	
U ₂	90	102	9,18	21	1,89	2	0,18	118	10,6	
U ₃	106	106	11,2	19	2,01	2	0,21	118	12,5	
U ₄	64	110	7,04	22	1,40	1,25	0,08	122	7,8	
U ₅	61	113	6,89	21	1,28	1,75	0,10	126	7,68	
U ₆	68	113	7,68	22	1,49	2,25	0,15	124	8,43	
U ₇	63	245	15,4	21	1,32	2,25	0,14	130	8,19	
U ₈	63	109	6,86	20	1,26	1,5	0,09	130	8,19	
U ₉	52	113	5,87	23	1,19	1,25	0,06	134	6,96	
U ₁₀	48	121	5,80	22	1,05	1,75	0,08	136	6,52	

NEPHRECTOMIE GAUCHE

DEPUIS 29 JOURS



Représentation schématique de l'évolution de la quantité totale en mEq de sodium éliminée pendant une épreuve de 4 heures au cours des différentes phases de l'expérimentation chez la chienne « THALIE ».

« ERATO »

Chien femelle, 15,500 kg.

4-10-1963. *DOUBLE CYSTOSTOMIE* : Intervention sans incidents ; suites simples.

Expérience du 17-10-1963. — Hydrochlorothiazide 16 mg/300 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,9				REIN DROIT	22,5			
0,18				REIN GAUCHE	35			

Expérience du 21-10-1963. — Acétazolamide 160 mg/300 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
3,7	1,4	2,7	0,11	REIN DROIT	46,4	9,3	25,1	25,2
1,23	2,02	1,75	0,20	REIN GAUCHE	47,5	20,3	21,9	29,3

Expérience du 25-10-1963. — Hydrochlorothiazide 16 mg/300 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,5	0,36	1,6		REIN DROIT	28	3,9	31,6	
1,6	0,5	1,5		REIN GAUCHE	14,1	7,2	33,8	

Expérience du 29-10-1963. — Trichlorométhiazide 16 mg/300 ml de sérum physiologique.

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,36	0,27	0,5		REIN DROIT	13,4	3,8	19	
0,30	1,05	1,4		REIN GAUCHE	19,4	5,4	22,8	

Expérience du 4-11-1963. — Acétazolamide 160 mg/300 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,72	0,42	0,84	0,11	REIN DROIT	26,3	5	20,2	11,4
1,7	1,16	2,20	0,20	REIN GAUCHE	27,4	7,4	22,1	12,7

Expérience du 8-11-1963. — Trichlorométhiazide 16 mg/300 ml de sérum physiologique.

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,51	0,16	1,11		REIN GAUCHE	20,3	2,5	28,3	
0,20	0,13	0,11		REIN DROIT	17,6	2,1	28,4	

PRESSION ARTERIELLE : Témoin 150 mm Hg (animal très calme).

12-11-1963. *ENCAPSULATION REIN GAUCHE* : Intervention satisfaisante, voies excrétrices en bon état.

Expérience du 21-11-1963. — Hydrochlorothiazide 13 mg/250 ml de sérum physiologique. Les doses ont été réduites, car l'animal a maigri de 3 kg :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,88	0,41	0,98		REIN DROIT	32,7	9,7	37,9	
0,32	0,10	0,19		REIN GAUCHE	23,8	2,7	26,1	

Expérience du 25-11-1963. — Acétazolamide 130 mg/250 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,20	1,26	1,44	0,44	REIN DROIT	32	8,9	21,1	17,2
0,40	0,57	0,52		REIN GAUCHE	18,3	5,5	9,5	12,1

Expérience du 28-11-1963. — Trichlorométhiazide 13 mg/250 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,27	0,50	1,6		REIN DROIT	42,7	44,3	45,2	
0,14	0,11	0,14		REIN GAUCHE	14,9	13,1	18,2	

Expérience du 3-12-1963. — Hydrochlorothiazide 13 mg/250 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,55	0,91	1,92		REIN DROIT	47,6	9,7	61,8	
0,22	0,16	0,23		REIN GAUCHE	13,8	6,5	23,1	

Expérience du 7-12-1963. — Acétazolamide 130 mg/250 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,11	0,71	1,94	0,02	REIN DROIT	56,5	14	54	17,5
0,68	0,71	0,89	0,27	REIN GAUCHE	17,6	7,6	7,7	11,8

Expérience du 11-12-1963. — Trichlorométhiazide 13 mg/250 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,83	0,63	1,23		REIN DROIT	32,3	9,3	41,1	
1,02	0,81	0,9		REIN GAUCHE	12,6	7,4	17,1	

PRESSION ARTERIELLE : 155 mm Hg (animal calme).

13-12-1963. Urémie 0,30 g/l.

16-12-1963. *NEPHRECTOMIE DROITE* : Intervention sans incidents ; rein de volume normal.

19-12-1963. Etat général médiocre. Urémie 0,52 g/l.

23-12-1963. Etat très atteint, mælénas abondants ; ponction de 500 ml d'ascite. Il ne s'écoule plus d'urine, tout au plus un peu de sang par la cystostomie gauche.

26-12-1963. Mort de l'animal, la vérification montre l'existence d'une bride sur la veine porte avant l'abouchement de la splénique ayant entraîné une hypertension portale. La tension artérielle ne put être enregistrée au cours de cette période.

Conclusion. — Cet animal est mort peu de temps après la néphrectomie. Pendant la deuxième phase on constate, comme chez les autres animaux, que le rein encapsulé répond moins bien. Cette baisse de réactivité est compensée par le rein sain qui élimine plus. La quantité excrétée par les deux reins au total reste ainsi sensiblement égale à celle éliminée lorsque les deux reins étaient intacts.

Au point de vue pression artérielle, il n'y a pas eu d'augmentation significative comme chez les autres chiennes, qui n'ont constitué une hypertension qu'après la néphrectomie du rein sain.

« CALLIOPE »

Chien femelle, 23,500 kg.

3-10-1963. *DOUBLE CYSTOSTOMIE* : Intervention sans incidents ; suites simples.

Expérience du 15-10-1963. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,91				REIN DROIT	35,7		
2,2				REIN GAUCHE	51,7		

Expérience du 18-10-1963. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,44				REIN DROIT	27,8		
0,51				REIN GAUCHE	38,1		

Expérience du 22-10-1963. — Acétazolamide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,19	0,39		0,06	REIN DROIT	30,93	13,52	9,05
0,20	0,50		0,13	REIN GAUCHE	22,6	14,39	9,3
							26
							27,6

Expérience du 26-10-1963. — Trichlorométhiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,34	0,15	0,40	0,02	REIN DROIT	22,8	6,75	56,5
3,18	0,91	2,66	0,24	REIN GAUCHE	57,9	9,61	67,3
							0,9
							0,8

Expérience du 30-10-1963. — Acétazolamide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,66	0,16	0,84	0,14	REIN DROIT	22,6	13,05	7,90
1,20	0,48	0,76	0,15	REIN GAUCHE	26,1	14,58	19,77
							9,43

Expérience du 5-11-1963. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,09	0,46	0,62	0	REIN DROIT	18,1	5,85	30,4	< 2,5
0,08	0,52	1,12	0	REIN GAUCHE	19	6,17	29	< 2,5

Expérience du 9-11-1963. — Trichlorométhiazide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,25	0,45	0,27	0,12	REIN DROIT	22,8	6,7	24,76	4,59
0,25	0,95	0,92	0,22	REIN GAUCHE	52,9	9,6	34,4	4,94

PRESSION ARTERIELLE : Témoin 120 mm Hg.

15-11-1963. *ENCAPSULATION REIN GAUCHE* : Intervention sans incidents ; rein et voies excrétrices normales.

Expérience du 22-11-1963. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,4	1,09	1,96	0,5	REIN DROIT	30,9	10,7	39,6	
1,4	1	1,3	0,5	REIN GAUCHE	23,2	11,8	43,8	

Expérience du 26-11-1963. — Acétazolamide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,89	0,77	1,37	0	REIN DROIT	41	17,8	19,16	27,6
0,99	1,09	1,59	0,01	REIN GAUCHE	37,8	18,1	18,5	27,2

Expérience du 2-12-1963. — Trichlorométhiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,51	0,61	0,64		REIN DROIT	19,3	10,4	33	
0,15	0,28	0,28		REIN GAUCHE	17,2	9,5	30,7	

Expérience du 6-12-1963. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,06	2,3	2,79	0,07	REIN DROIT	55,6	17,8	70	3,5
0,14	2,2	3,4	0,05	REIN GAUCHE	58,9	19,4	70,5	5,11

Expérience du 10-12-1963. — Acétazolamide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,66	0,99	0,48	0,04	REIN DROIT	17,3	15,9	10,28	16
0,40	0,94	0,36	0,05	REIN GAUCHE	18,3	16,6	9,43	17

Expérience du 13-12-1963. — Trichlorométhiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,19	1,21	1,64		REIN DROIT	27,8	18,4	40,3	
1,37	1,56	2,07		REIN GAUCHE	30	17	46,1	

PRESSIION ARTERIELLE : 130 mm Hg.

18-12-1963. *NEPHRECTOMIE REIN DROIT* : Pneumothorax par petite brèche diaphragmatique, suture du muscle. Rein et voies excrétrices en bon état. Suites simples.

23-12-1963. PRESSIION ARTERIELLE : 140 mm Hg.

3- 1-1964. PRESSIION ARTERIELLE : 130 mg Hg.

Expérience du 6-1-1964. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
5,24	2,64	4,14		REIN GAUCHE	148,2	27,4	3,45	127,7

Expérience du 10-1-1964. — Acétazolamide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,76	1,38	1,84	0,03	REIN GAUCHE	74,3	21,5	45,8	27,8

Expérience du 14-1-1964. — Trichlorométhiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>				<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,15	1,59	1,51		REIN GAUCHE	33,4	25	50,8

15- 1-1964. Urémie 0,40 g/l.

Expérience du 20-1-1964. — Hydrochlorothiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique.

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
3	3,4	4,5	0,2	REIN GAUCHE	117,3	31,7	112,5	7,4

21- 1-1964. PRESSION ARTERIELLE : 135 mm Hg.

Expérience du 24-1-1964. — Acétazolamide 230 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>				<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
3,8	0,45	3,2	REIN GAUCHE	94,5	11,2	47,1	23,1

Expérience du 28-1-1964. — Trichlorométhiazide 23 mg/450 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
4,7	1,1	4,10	0,10	REIN GAUCHE	67,9	10,1	68,1	0,82

30- 1-1964. Arrêt du régime hypersalé.

3- 2-1964. PRESSION ARTERIELLE : 130 mm Hg.

20- 2-1964. PRESSION ARTERIELLE : 120 mm Hg.

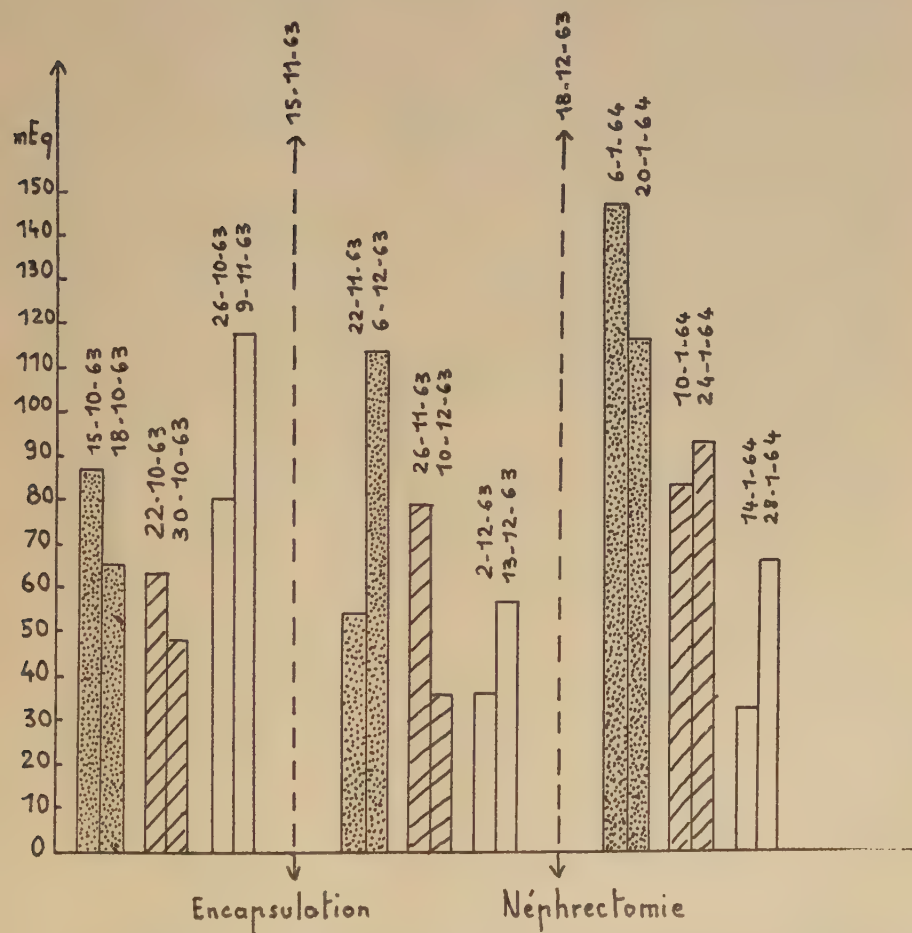
Infection vésicale avec retentissement sur l'appareil sus-jacent. Etat général médiocre ; amaigrissement important.

18- 4-1964. PRESSION ARTERIELLE : 120 mm Hg.

20- 4-1964. Mort de l'animal. Pas de vérification.

Conclusion. — Cette chienne n'a pas constitué d'hypertension, très probablement en raison d'une encapsulation défec- tueuse. Ceci est très intéressant car nous avons ainsi un animal témoin qui a permis de voir l'évolution de la réponse aux diu- rétiques après néphrectomie unilatérale. Le rein restant réussit à compenser la perte de l'autre rein par un mécanisme qui res- terait à préciser (hypertrophie compensatrice ?).

- Hydrochlorothiazide
- ▨ Acetazolamide
- Trichloromethiazide



Représentation schématique de l'évolution de la quantité totale en mEq de sodium éliminée pendant une épreuve de 4 heures au cours des différentes phases de l'expérimentation chez la chienne « CALLIOPE ».

« HECUBE »

Chien femelle, 17 kg.

24- 3-1964. *DOUBLE CYSTOSTOMIE* : Intervention sans incidents ; suites simples.

Expérience du 7-4-1964. — Hydrochlorothiazide 17 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,36	0,26	0,32		REIN DROIT	20,9	2,4	25,3	
0,47	0,29	0,44		REIN GAUCHE	23,4	2,8	29,7	

Expérience du 10-4-1964. — Acétazolamide 170 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,04	0,42	0,92	0,03	REIN DROIT	49,3	9,2	38,9	20,2
0,98	0,40	0,88	0,04	REIN GAUCHE	50,7	9,7	36,8	19,2

Expérience du 14-4-1964. — Hydrochlorothiazide 17 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,42	0,23	0,35	0,05	REIN DROIT	24,37	4,57	27,5	1,63
1,03	0,69	1,14	0,27	REIN GAUCHE	26,1	5,8	29,9	1,93

Expérience du 18-4-1964. — Acétazolamide 170 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,27	0,06	1,11	0,16	REIN DROIT	33,2	5,5	17,8	16,5
1,96	0,45	1,61	0,06	REIN GAUCHE	40,2	6,5	20,3	17,4

18- 4-1964. *PRESSIION ARTERIELLE* : Témoin 140 mm Hg.

20- 4-1964. *ENCAPSULATION REIN GAUCHE* : Intervention satisfaisante ; suites simples.

Expérience du 27-4-1964. — Hydrochlorothiazide 17 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,28	0,02	0,30		REIN DROIT	25,9	0,86	30,3	
0,37	0,02	0,24		REIN GAUCHE	25,8	0,83	29,8	

Expérience du 30-4-1964. — Acétazolamide 170 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,6	0,20	0,47	1,02	REIN DROIT	30,5	6,2	0,47	19,1
0,61	0,30	0,44	1,8	REIN GAUCHE	30,3	7,9	13,6	20,9

Expérience du 4-5-1964. — Hydrochlorothiazide 17 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,06	0,05	0,10		REIN DROIT	22,8	2,2	33,7	
0,19	0,17	0,32		REIN GAUCHE	21,8	2,2	27,6	

Expérience du 8-5-1964. — Acétazolamide 170 mg/400 ml de sérum physiologique.

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,13	0,17	1,22	0,009	REIN DROIT	40,4	6,6	18,7	23,01
2,28	0,20	0,92	0,01	REIN GAUCHE	30,4	4,9	12,6	17,7

PRESSIION ARTERIELLE : 145 mm Hg.

11- 5-1964. NEPHRECTOMIE REIN DROIT : Intervention sans incidents ; suites simples.

13- 5-1964. PRESSIION ARTERIELLE : 140 mm Hg.

Expérience du 19-5-1964. — Hydrochlorothiazide 17 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,41	0,19	0,5		REIN GAUCHE	24,3	2,5	25,6	

Expérience du 23-5-1964. — Acétazolamide 170 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
5,28	0,41	2,02	0,50	REIN GAUCHE	104	13,1	43,9	35,7

25- 5-1964. PRESSION ARTERIELLE : 195 mm Hg (chien calme):

Expérience du 27-5-1964. — Hydrochlorothiazide 17 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
4,4	0,26	2,3		REIN GAUCHE	69,9	9,1	76,5	

Expérience du 30-5-1964. — Acétazolamide 170 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
5,3	0,84	3,28	0,44	REIN GAUCHE	93,03	13,05	88,9	33,39

1- 6-1964. PRESSION ARTERIELLE : 195 mm Hg.

Conclusion. — Cet animal a constitué une hypertension avec augmentation du chiffre tensionnel de 55 mm Hg. L'évolution de la réponse rénale aux diurétiques sulfamidés pendant les différentes étapes de l'expérimentation est semblable à celle observée chez les autres animaux hypertendus : en particulier réponse très supérieure du rein encapsulé resté seul.

« NEMESIS »

Chien femelle, 16 kg.

3- 3-1964. *DOUBLE CYSTOSTOMIE*: Intervention sans incidents ; suites simples.

Expérience du 20-3-1964. — Hydrochlorothiazide 16 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,81	0,34	0,84		REIN DROIT	37,1	2,7	35,3	
0,41	0,2	0,33		REIN GAUCHE	31,6	2,7	32,8	

Expérience du 24-3-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
3,03	0,69	2,52	0,57	REIN DROIT	53,9	14,3	35,3	28,6
1,95	0,74	2,23	0,48	REIN GAUCHE	33,4	12,4	30,5	24,1

PRESSIION ARTERIELLE : Témoin 160 mm Hg.

26- 3-1964. *ENCAPSULATION REIN GAUCHE* : Excellente encapsulation en papillote ; suites simples.

Expérience du 7-4-1964. — Hydrochlorothiazide 16 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,26	0,31	0,40		REIN DROIT	25	4,5	16,5	
0,21	0,13	0,20		REIN GAUCHE	21,9	3,4	36,2	

Expérience du 10-4-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins					Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,65	0,43	1,75	0,01	REIN DROIT	43,2	7,6	39,5	10,5
1,20	0,26	1,35	0,01	REIN GAUCHE	28,9	4,9	25,05	8,7

Expérience du 14-4-1964. — Hydrochlorothiazide 16 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,9	0,48	1,72		REIN DROIT	42,9	9,9	33,8	
0,76	0,81	1,12	0,03	REIN GAUCHE	24	7,3	27,7	1,04

Expérience du 18-4-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
3,6	0,39	3,2		REIN DROIT	58,3	7,06	43,8	18,5
1,8	0,22	2,3		REIN GAUCHE	31,2	4,3	24,9	11,4

PRESSION ARTERIELLE : 170 mm Hg.

20- 4-1964. *NEPHRECTOMIE REIN DROIT* : Intervention sans incidents, voies excrétrices non dilatées ; suites simples.

Expérience du 27-4-1964. — Hydrochlorothiazide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
2,1	1,37	1,31		REIN GAUCHE	39,1	8,3	46,03	

Expérience du 30-4-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
3,02	1,03	2,4		REIN GAUCHE	57	17,6	30,5	22,4

Expérience du 4-5-1964. — Hydrochlorothiazide 16 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,28	0,22	0,72		REIN GAUCHE	46,5	5,68	60,8	

Expérience du 8-5-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

<i>Témoins</i>					<i>Après diurétiques</i>			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-		Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,51	0,97	1,77	0,01	REIN GAUCHE	67,2	17	39,6	31,8

13- 5-1964. PRESSION ARTERIELLE : 200 mm Hg (chien agité).

Expérience du 19-5-1964. — Hydrochlorothiazide 16 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
0,20	0,45	0,22		34	8,33	24,7	

REIN GAUCHE

20- 5-1964. PRESSION ARTERIELLE : 190 mm Hg.

Expérience du 20-5-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
1,99	0,43	1	0,15	55,5	11,4	17,4	29

REIN GAUCHE

25- 5-1964. PRESSION ARTERIELLE : 200 mm Hg.

Expérience du 27-5-1964. — Hydrochlorothiazide 16 mg/400 ml de sérum physiologique :

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
7,48	1,86	6	0,038	90,8	20,2	79,7	10,1

REIN GAUCHE

29- 5-1964. PRESSION ARTERIELLE : 195 mm Hg.

Expérience du 30-5-1964. — Acétazolamide 160 mg/400 ml de sérum physiologique.

Témoins				Après diurétiques			
Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-	Na+	K+	Cl-	CO ₃ H-
4	1,07	2,2	0,55	64	12,9	31,7	28,20

REIN GAUCHE

1- 6-1964. PRESSION ARTERIELLE : 195 mm Hg.

Conclusion. — Cet animal a constitué une hypertension avec augmentation des chiffres de 35 à 40 mm Hg. L'évolution de la réponse rénale est semblable à celle des autres animaux hypertendus.

Le rein intact compense la diminution de la réponse du rein encapsulé.

Le rein encapsulé demeuré seul supplée à la perte de l'autre rein, mais encore élimine une quantité supérieure de sodium.

Résultats

Cette expérimentation appelle plusieurs commentaires : les uns concernant le comportement évolutif des animaux, les autres se rapportant aux modalités d'action des diurétiques.

I. — Le premier point à souligner est la date d'apparition de l'H.T.A. Celle-ci ne se constitue qu'après la néphrectomie du rein non encapsulé. Pour expliquer ce phénomène on peut admettre que l'ischémie rénale apparaît à cette période parce que l'hypertrophie compensatrice qui tend à corriger la perte du rein sain se trouve limitée dans son expansion par la gangue scléreuse périrénale.

Ce n'est pas l'H.T.A. qui est responsable de la mort des animaux. Celle-ci est le fait du développement de lésions de pyélonéphrite et de pyonéphrose d'origine ascendante qui sont à mettre sur le compte des sondages répétés, et d'une évacuation plus ou moins défectueuse entre les épreuves.

II. — L'étude de l'activité des diurétiques pendant toute l'expérimentation précise les points suivants :

a) Pendant les trois périodes expérimentales successives, il semble que le mode d'action de chacun des médicaments reste constant. Les trois diurétiques utilisés sont puissamment natriuriques. Le trichlorométhiazide se différencie par une kaliurie plus importante, alors que l'acétazolamide fait éliminer beaucoup de bicarbonates, et par suite moins d'ions Cl^- .

Ces caractéristiques chimiques de la diurèse ne sont pas modifiées non seulement après l'encapsulation d'un rein, mais même lorsque le rein encapsulé reste seul en place. Les réponses de chaque rein sont pratiquement identiques pendant la première période, après la double cystostomie. Cependant, on constate parfois des irrégularités de la diurèse de l'un ou l'autre rein ; cette anomalie relève probablement de phénomènes spasmodiques, favorisés, sinon créés, par l'infection et qui entraînent de courts épisodes de rétention urétéro-pyélique.

Il en résulte des augmentations apparentes du débit de certaines périodes de recueil d'urines. Le fait est d'autant plus fréquent que la création des néo-vessies est plus ancienne, donc que l'infection est plus importante.

b) Pendant la deuxième phase de l'expérimentation, qui succède à l'encapsulation de l'un des deux reins, l'organe encapsulé diminue sa réponse globale. Cette réduction est compensée par le viscère sain, probablement à la fois par un accroissement de sa valeur fonctionnelle et par le développement à son niveau d'un certain degré d'hypertrophie.

Celle-ci reste modérée, car les néphrectomies ne nous ont pas toujours montré de très gros reins, d'ailleurs la durée de cette période n'est, en général, que de 4 à 6 semaines.

c) Après l'ablation du rein sain, le rein encapsulé chez l'animal hypertendu accroît rapidement sa réponse aux salidiurétiques : non seulement il assume une excrétion égale à celle qu'assuraient antérieurement les deux reins, *mais encore il élimine une quantité supérieure de sodium.*

La suppléance peut s'expliquer par les mécanismes décrits à propos du rein intact : augmentation de valeur fonctionnelle plus qu'hypertrophie.

Le fait que le sodium est éliminé en plus grande quantité est probablement dû :

— A l'augmentation de la filtration glomérulaire, conséquence de l'hypertension. En effet, la fraction filtrée du flux plasmatique rénal est liée à la pression de filtration, donc à la pression artérielle. L'hypertension accroît cette fraction filtrée, donc le volume d'urine primitive et la quantité de sodium qui arrive au niveau du tube est également augmentée. L'inhibition des mécanismes de réabsorption provoque donc une excrétion plus importante de sodium. Un argument dans ce sens est fourni par les résultats de la chienne Calliope, cet animal n'ayant pas constitué d'hypertension, il ne se produit, chez lui, qu'une simple compensation de la perte d'un rein par celui laissé en place.

— Si l'on admet le fait que dans l'hypertension il existe un surcroît de sodium, on peut penser que le rein encapsulé dispose ainsi davantage de Na à excréter.

La persistance de l'action des diurétiques lors de l'hypertension par périnéphrite scléreuse semble montrer que les mécanismes assurant la réabsorption des électrolytes au niveau du rein ne sont pas atteints au cours de la maladie.

Plusieurs arguments plaident en faveur de cette hypothèse :

— Il y a persistance des rapports d'élimination des différents électrolytes en dehors de l'apport des diurétiques.

— Les salidiurétiques employés conservent leur effet de natriurèse et de diurèse aqueuse.

— Ils conservent également les modalités d'action propres à chacun d'eux et qui témoignent de l'inhibition plus particulièrement spécifiques de tel ou tel mécanisme.

L'intégrité fonctionnelle de ces mécanismes paraît donc certaine puisque, apparemment intacts, ils sont susceptibles d'être inhibés dans les mêmes conditions qu'avant l'encapsulation.

L'ION Na DANS L'HYPERTENSION

Les salidiurétiques, par leur action rénale, interviennent dans l'équilibre hydro-minéral de l'organisme en provoquant une déperdition des sels.

Ambard et Beaujard [3] avaient déjà constaté une rétention chlorurée sodique chez les hypertendus. Ils avaient préconisé un régime sans sel qui provoquait une augmentation de la diurèse et par là une baisse de pression. Mais un tel régime strict heurte le goût des malades et peut entraîner des troubles métaboliques. D'autre part, cette thérapeutique paraissait trop simple pour être efficace et il fallut attendre la confirmation par les observations cliniques et les faits expérimentaux, du rôle joué par le sodium dans les syndromes hypertensifs. Actuellement, l'efficacité du régime pauvre en sel est bien établie, à condition que l'apport sodé quotidien ne soit compris qu'entre 100 et 200 mg (Watkin et coll., Corcoran et coll.). L'effet bénéfique de cette carence sodée a été mis en cause dans l'action de certains moyens thérapeutiques : ainsi Gargano et ses collaborateurs interprètent les bons résultats du simple repos au lit comme dû à la négativation de la balance sodée chez des malades hypertendus.

Mais il est certain que dans les observations cliniques il existe une foule de facteurs connus ou inconnus dont il est souvent difficile de tenir compte. L'expérimentateur, par contre, est en principe maître de tous les paramètres qu'il veut faire intervenir dans l'étude et la provocation d'un phénomène.

C'est en 1954 que Braun-Menendez [19] a attiré l'attention sur le fait que divers types d'hypertension expérimentale avaient des caractères communs, en particulier les perturbations de la répartition de l'eau et du sel dans les secteurs extra- et intra-cellulaires.

Dans un premier temps, on a mis l'apparition du syndrome hypertensif sur le compte de la production de substances vasoconstrictives. Mais l'on s'est aperçu que cela n'était vrai que

pour une certaine phase et qu'il fallait trouver un autre mécanisme pour expliquer la persistance de chiffres élevés de la tension artérielle. Parallèlement, de nombreuses et continuelles observations ont confirmé qu'il existait de façon certaine des liens entre l'ion Na et l'hypertension.

L'hypertension rénale, l'une des plus étudiées, a pu être provoquée expérimentalement par de nombreux moyens ayant tous pour but de créer une ischémie rénale. Ainsi, Bell et Petersen [8] font une ligature de l'artère et de la veine rénale, Braun-Menendez [17] de la veine seule, Drury [51], Milliez de l'artère rénale, le même résultat fut obtenu par la pose d'une pince spéciale sur l'artère (Goldblatt et coll. [80, 81, 83]; Pickering et Prinzmetal [166]), par une embolisation partielle de l'artère rénale (Moses [150]), enfin par la réalisation d'une périnéphrite scléreuse en enveloppant le viscère dans une feuille de cellophane (Greenwood et coll. [90]; Page [58]; Hermann et coll. [109], etc...).

Classiquement, l'apparition du syndrome hypertensif est dû à la production, par le rein ischémié, de rénine, substance qui, par son action protéolytique sur une protéine du groupe des α_2 globuline du plasma, entraîne l'apparition d'hypertensine (ou angiotensine). Ceci est exact en ce qui concerne la période initiale. Mais, dès 1945, Pickering [166] montrait que l'hypertension expérimentale rénale se caractérise par deux phases au cours de son évolution. La première est celle où le rein sécrète de la rénine dans le sang. Dans la seconde phase, qui est celle du passage à la chronicité, le pouvoir hypertenseur du sang ne peut plus être mis en évidence. Or, c'est au cours de cette deuxième phase chronique que l'on peut le mieux se rapprocher du syndrome hypertensif essentiel humain, car c'est alors que l'on voit apparaître les modifications anatomopathologiques caractéristiques. Cette disparition du pouvoir hypertenseur du sang périphérique, et même veineux rénal, a été mise en évidence par de nombreux auteurs (Katz et coll. [107]; Dock et Rytand [44]; Heymans et Bouckaert [110]; Collins et Hoffbauer [31]; Govaerts et Verniory [85, 86, 87]; Peart et coll. [164]; Floeyer [60]; Blaquier et coll. [12]).

Au niveau du rein ischémié des animaux hypertendus, on a aussi recherché la présence de rénine ; à ce moment-là, elle a été trouvée normale ou à peine plus élevée que celle des ani-

maux témoins (Haynes et Dexter [106] ; Williams, Grollman et Harrisson [16] ; Taquini et coll. [191] ; Regoli [173], etc...). D'autre part, le siège de la production de rénine a été situé dans les cellules de l'appareil juxta-glomérulaire de l'artériole afférente. Ces cellules sont le siège de granulations que l'on a considéré comme leur contenu en rénine (Tobian et coll. [199] ; Bing et Kazimierczak [10] ; Edelman et Hartroft [55]). Si l'on admet ceci, les recherches de Hatt [103, 104] sur le Lapin tendent aussi à prouver l'absence de sécrétion de rénine dans l'hypertension au cours de la phase chronique. En effet, par la microscopie électronique il a pu voir que les images de granulations étaient inconstamment retrouvées chez les animaux hypertendus, mais au contraire étaient les plus belles chez les animaux non, ou modérément hypertendus.

Il existe encore d'autres faits plaçant contre le rôle de la rénine dans l'hypertension expérimentale chronique. Page [159] lui-même, dès 1939, signale que les effets presseurs de la rénine s'épuisent vite. Bock et Gross [14] ont montré qu'il existait un phénomène de tachyphylaxie et de tachyphylaxie croisée entre rénine et angiotensine. Mais la création d'un état de tachyphylaxie à la rénine chez les animaux hypertendus n'amène pas de baisse de la pression artérielle (Leiter et Eichelberger [136] ; Drury et coll. [51] ; Shapiro et coll. [185]). On a aussi essayé d'inhiber la rénine dès sa production : en effet, certaines préparations sont antigéniques et l'on a pu ainsi préparer des sérums antirénine dans l'espoir de pouvoir, au moyen des anticorps ainsi obtenus, bloquer la rénine et empêcher l'apparition de la maladie hypertensive en les administrant aux animaux en état d'ischémie rénale (Langfrom et coll. [124] ; Johnson et coll. [113] ; Wakerlin et coll. [210] ; Helmer [108], etc...). Ces essais n'ont été dans l'ensemble que des échecs, montrant que la rénine n'est pas seule responsable de la genèse de l'H.T.A. rénale expérimentale.

Quels en sont les autres facteurs ? Actuellement, on ne peut donner une réponse complète. L'incertitude demeure en bien des points, en particulier au sujet de l'existence d'un facteur antipresseur rénal spécifique évoqué par Grollman, Muirhead et Vanatta dans la pathogénie de l'hypertension expérimentale de la double néphrectomie. Ce facteur trouverait d'ailleurs des arguments confirmatifs dans l'action hypotensive qu'exercent

des extraits de rein et notamment chez des animaux en hypertension expérimentale (Page et coll. [161]; Hamilton et Grollman [101]; Muirhead et coll. [152, 153, etc...] ; Milliez et coll. [148]).

En face de ces incertitudes concernant les produits élaborés par le rein ischémié, nous avons un point d'acquis, certain, c'est qu'il existe des modifications de l'équilibre hydroélectrolytique chez les animaux en hypertension rénale expérimentale.

Cette affirmation s'appuie sur les faits suivants :

— Ces animaux sont généralement polyuriques et polydypsiques. La polyurie n'étant pas due à l'hypertension, mais bien antérieure à elle (Oster et Martinez [157]; Braun-Menendez, Green et coll. [86]; Stamler et Mininni [186]).

— Le volume des liquides extra-cellulaires est bien souvent augmenté (Griffith et Ingle [91]; Braun-Menendez, Grollman et Shapiro [96]; Ledingham [133, 134]).

— Le Na se trouve en quantité anormale dans les tissus des animaux hypertendus expérimentalement : masse totale de Na augmentée (Greene et Sapirstein [89]) dans la paroi aortique et autres artères (Knowlton et coll. [120]) augmentation du Na et de l'eau totale dans les artères mésentériques (Koletsky et coll. [121]), dans la paroi aortique (Tobian et coll. [193]). Laramore et Grollman [129] ont trouvé le sodium augmenté au cours d'une étude portant, pratiquement, sur tous les tissus de l'organisme, de même que Mucio et coll. qui précisent que c'est surtout le Na intra-cellulaire. Ce cation passe en quantité anormalement élevée dans le secteur intra-cellulaire (Enchelberger [56]; Escousse [58]; Cier et coll. [29]).

Enfin et surtout un régime alimentaire sans chlorure de sodium fait régresser l'hypertension ou prévient son apparition (Grollman et Harriison [94]; Danford et coll. [36]; Bach et coll. [6]; Frieden et coll. [63]; Handler et Bernheim [102]). Une carence en Na par adjonction, aux aliments, de résines absorbantes (Cier et coll. [28]) a donné le même résultat.

Il est à noter aussi que l'on a pu mettre en évidence, à plusieurs reprises, dans l'hypertension humaine une accumulation de Na soit dans des hématies isolées (d'Amico [4]; Losse et coll. [140]; Gessler [78]), soit dans l'organisme entier par l'utilisation du sodium marqué (Ross [178]).

Il semble donc bien certain que la rétention sodée, en particulier intra-cellulaire, soit l'un des facteurs de la maladie hypertensive. Le mécanisme entraînant cette rétention n'est pas connu. Cependant, certains auteurs ont tout naturellement été conduits à essayer de voir s'il n'existait pas un lien entre la rénine et l'angiotensine, d'une part, et la rétention sodée, d'autre part. Friedmann et ses collaborateurs [66] ont réalisé des perfusions d'hypertensine chez des rats et des chiens. Ils ont vu, ainsi, diminuer fortement le Na extra-cellulaire, ce qui les a incités à penser que cet ion devenait alors intra-cellulaire. C'est encore à des altérations de l'équilibre hydro-électrolytique que Masson [144] et ses collaborateurs attribuent l'aggravation de l'hypertension chez le Chien binéphrectomisé recevant des injections de rénine.

Des perfusions de rénine ou d'angiotensine faites par Davis et coll. [42] chez le Chien, par Laragh [126] et Genest [76] et leurs collaborateurs chez l'Homme porteur d'une hypertension maligne, ont provoqué une diminution de la diurèse sodée, tandis que la sécrétion d'aldostérone était augmentée. Il semblerait ainsi qu'il existe une action du système rénine hypertensine au niveau du cortex surrénal et Laidlaw [123] a pu rapporter les perturbations de l'équilibre hydro-minéral à un hyperaldostéronisme. S'il en est ainsi, il existerait donc un facteur hormonal cortico-surrénal dans la pathogénie de la rétention sodée dans l'hypertension.

S'il existe une rétention sodée, il nous faut essayer de voir par quel intermédiaire ce cation entraîne une augmentation des chiffres tensionnels. La pression artérielle est fonction du débit cardiaque et des résistances qui doivent être vaincues pour permettre le passage de l'ondée sanguine. Le débit cardiaque n'est pas augmenté de façon significative dans l'hypertension. Il faut donc penser que les altérations se produisent dans les résistances ; la viscosité n'intervenant pas, il faut admettre que les phénomènes se font au niveau des vaisseaux et plus particulièrement des artérioles qui doivent réduire le calibre de leur lumière pour augmenter les résistances périphériques.

Un tel état peut être le résultat d'une véritable vaso-constriction. En effet, on sait que la motricité des fibres musculaires lisses de la paroi artérielle est liée à l'équilibre hydro-minéral

du milieu où elle se trouve (Tripod et coll. [204]; Bohr et coll. [16]; Yamabayashi et Hamilton [224]; Friedman [67]). Or, nous avons vu qu'il existe, de façon indiscutable, des perturbations de cet équilibre au cours de l'hypertension, avec, en particulier, une augmentation du Na intra-cellulaire par rapport au compartiment extra-cellulaire. De nombreux auteurs expliquent alors l'hypertension par une hyper-réactivité des fibres musculaires aux agents vaso-constricteurs qui entrent en jeu normalement dans l'organisme (médiateurs chimiques tels qu'adrénaline et noradrénaline et facteurs humoraux). Il se crée ainsi une hypertonie constante. Tripod et Bein [203] ont, de cette façon, observé que, chez le Rat en hypertension rénale expérimentale, le pouvoir vaso-constricteur de l'adrénaline était plus grand que chez les animaux témoins.

Mais il peut aussi s'agir d'un œdème de la paroi artériolaire, réduisant ainsi le calibre de la lumière du vaisseau. Cet œdème serait dû à la pénétration excessive de Na dans les cellules (Friedmann). En effet, cet ion est un élément du secteur extra-cellulaire avant tout, et il est certain que son passage dans le secteur intra-cellulaire, à une concentration plus importante que normalement, crée des désordres métaboliques graves (Cier et coll. [26]).

Jusqu'à présent nous avons vu ce qui se passait essentiellement dans des hypertensions d'origine rénale. Mais il existe d'autres modes expérimentaux qui, chaque fois, montrent aussi des troubles hydro-minéraux. Ainsi, l'hypertension par la désoxycorticostérone ne se développe que dans la mesure où les animaux reçoivent, par leur nutrition, du sel en quantité suffisante. Rigaud [175], dans sa thèse, a montré qu'ici encore le sodium s'accumulait en quantité anormale dans les cellules. Des troubles hydro-électriques de même ordre ont été trouvés dans l'hypertension qui suit la double néphrectomie, surtout lorsqu'elle fait suite à une grosse ingestion de chlorure de sodium par les animaux (Cier et coll. [27]; Sapirstein [180]). Scribner [184] a mis en évidence, chez l'Homme, que les sujets anuriques, maintenus en vie par l'épuration extra-rénale, ne faisaient pas d'hypertension à condition que leur régime alimentaire reste très pauvre en sodium.

Les arguments que nous venons de donner ne sont que des arguments d'analogie, mais ils contribuent à montrer le rôle important joué par le sel dans la genèse et l'évolution de la maladie hypertensive expérimentale. Le sodium est toujours trouvé en excès et l'effet bénéfique des diurétiques s'explique par le fait qu'ils réalisent un « dessalage » de l'organisme.

CONCLUSIONS

Par une technique chirurgicale de dédoublement de la vessie, chez le Chien, il est possible, sur des animaux ainsi préparés et non narcosés, de recueillir les urines émises par l'un et l'autre des deux reins et cela sans limitation, ni dans la durée des prélèvements, ni dans leur nombre.

Cette technique a été utilisée pour étudier l'efficacité des diurétiques sulfamidés au cours des différentes étapes évolutives d'une hypertension expérimentale par périnéphrite scléreuse chez le Chien (enrobement d'un rein dans la cellophane et néphrectomie hétérolatérale).

Les diurétiques auxquels il a été fait appel sont l'hydrochlorothiazide (1 mg/kg), le trichlorométhiazide (1 mg/kg), l'acétazolamide (10 mg/kg). Tous ont été donnés par voie digestive (intubation œsophagienne).

Les résultats ont été les suivants :

1° Après dédoublement de la vessie, les deux reins étant intacts, les effets des diurétiques sulfamidés utilisés (hydrochlorothiazide, trichlorométhiazide, acétazolamide) sont sensiblement identiques pour l'un et l'autre rein, chacun de ces trois diurétiques se différenciant cependant des autres par les caractères chimiques de la diurèse. Si tous sont puissamment natriuriques, la trichlorométhiazide y associe une kaliurie plus importante que celle consécutive à l'ingestion d'hydrochlorothiazide et, sous l'effet de l'acétazolamide, on observe en outre une forte élimination rénale de bicarbonate.

2° Cette action natriurique et les caractères de l'action diurétique de chacun des trois médicaments utilisés, se retrouve à tous les stades évolutifs de l'hypertension par encapsulation d'un rein dans la cellophane et néphrectomie du viscère opposé.

3° L'encapsulation d'un rein est généralement suivie d'une diminution de l'efficacité des diurétiques sur ce viscère, tant

que l'autre rein intact est en place. Ce dernier supplée alors la diminution des effets des salidiurétiques sur son congénère encapsulé.

4° Après ablation du rein intact, l'efficacité des diurétiques sulfamidés, sur le rein encapsulé, augmente rapidement, à tel point qu'au bout de quelques semaines la natriurèse du seul viscère encapsulé peut être *très supérieure* à celle obtenue avec le même diurétique lors des épreuves témoins, les deux reins étant intacts.

5° Cette augmentation de la natriurèse, sous l'effet des diurétiques sulfamidés, agissant sur un rein ischémié, cause d'hypertension expérimentale, peut relever de deux mécanismes, sans aucun doute associés :

— une augmentation de la masse rénale par hypertrophie compensatrice après la néphrectomie hétérolatérale, mais hypertrophie limitée par la périnéphrite scléreuse, cause d'ischémie du viscère et de l'hypertension ;

— une augmentation de la filtration glomérulaire (et par conséquent de la quantité de sodium filtrée au glomérule) due à l'hypertension elle-même.

6° Dans la mesure où la maladie hypertensive expérimentale peut être rattachée à une surcharge en sodium de l'organisme, cette efficacité des salidiurétiques sulfamidés permet de comprendre qu'ils puissent s'opposer au développement d'une hypertension expérimentale et explique les données de la littérature qui indiquent l'amélioration de nombreux syndromes hypertensifs de la pathologie humaine, amélioration consécutive à l'administration prolongée de ces médicaments.

Vu :

Le Doyen,
J.-F. CIER

Vu :

Le Président de la Thèse,
J.-F. CIER.

Vu et permis d'imprimer : Lyon, le 30 Mai 1964.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
P. LOUIS

BIBLIOGRAPHIE

1. ALEKSANDROW (D.), WYSZACKA (W.) et GAJEWSKI (J.). — Studies on mechanisms of hypotensive action of chlorothiazide. *New England J. Med.*, 1959, 260, 51.
2. ALEKSANDROW (D.), WYSZACKA (W.) et GAJEWSKI (J.). — Influence of chlorothiazide upon arterial responsiveness to nor epinephrine in hypertensive subjects. *New England J. Med.*, 1959, 261, 1052.
3. AMBARD (L.) et BEAUJARD (E.). — La rétention chlorurée sèche. *Sem. Méd.*, 1905, 25, 133.
4. AMICO (G. d'). — Red cell Na and K in congestive heart failure, essential hypertension and myocardial infarction. *Amer. J. Med. Sc.*, 1958, 236, 156.
5. ARDISSON (J.L.). — L'anémie expérimentale du rein. *Thèse Médecine*, Marseille 1953.
6. BACH (I.), HANDEL (M.) et SOS (J.). — The effect of dietary sodium-potassium relations on the experimental renal and neurogenic hypertension of the Rat. *Acta Physiol. Acad. Sc. Hungar.*, 1956, 10, 437.
7. BEAVERS (W.R.). — Effects of chlorothiazide on plasma electrolytes in the nephrectomized Dog. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1960, 103, 711.
8. BELL (E.T.) et PEDERSEN (A.H.). — Causes of hypertension. *Ann. Int. Med.*, 1931, 4, 227.
9. BEYER (K.H.). — The mechanism of action of chlorothiazide. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1958, 71, 363.
10. BING (J.) et KAZIMIERCZAK (J.). — Localization of renin in the kidney. *C.R. 1^{er} Congr. Intern. Néphrol.* (Genève-Evian 1960), 1961, S. Karger éd., Bâle, p. 641.
11. BIRON (P.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), BROUILLET (J.) et GENEST (J.). — The effects of intravenous infusion of valine 5 angiotensin II and other pressor agent on urinary electrolytes and corticosteroids, including aldosterone. *J. Clin. Invest.*, 1961, 40, 338.
12. BLAQUIER (P.), BOHR (D.), HOOBLER (S.W.) et GREEN (R.). — A cross-circulation technique for the detection of circulating pressor substances in the hypertensive Rat. *Fed. Proceedings*, 1959, 18, 12.

13. BOCK (K.D.) et GROSS (F.). — Abschwächung pressorischer Wirkungen durch Sali-Diuretica. *Arch. (Naunyn-Schmiedeberg's) Exp. Pathol. Pharmacol.*, 1960, 238, 283.
14. BOCK (K.D.) et GROSS (F.). — Renin and Angiotensin Tachyphylaxis. *Circul. Res.*, 1961, 9, 1044.
15. BOHR (D.F.). — Conference on electrolyte and adrenal factors in human and experimental renal hypertension. *Circulation*, 1958, 17, 782.
16. BOHR (D.F.), BRODIE (D.C.) et CHEU (D.H.). — Effect of electrolytes on arterial muscle contraction. *Circulation*, 1958, 17, 746.
17. BRAUN-MENENDEZ (E.). — Stase veineuse du rein normal ou énérvé en hypertension artérielle. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 113, 461.
18. BRAUN-MENENDEZ (E.). — Modificaciones del metabolismo del agua y de la sal en las ratas hipertensas. *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1950, 26, 16.
19. BRAUN-MENENDEZ (E.). — Water and electrolytes in experimental hypertension. In « Hypertension. Humoral and neurogenic factors ». *Ciba Foundation Symposium*, London, 1954. J.A. Churchill Ltd., p. 238.
20. BRAUN-MENENDEZ (E.) et MARTINEZ (C.). — Aumento del volumen sanguíneo y del líquido extracelular en ratas diabéticas e hipertensas. *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 1949, 25, 168.
21. BRUNNER (H.). — Renal Wirkungen von Acetazolamid und Chlorothiazide und Chlormerodrin bei experimenteller Niereninsuffizienz. I - Schädigung der Nieren durch Röntgenbestrahlung. *Z. Ges. Exper. Med.*, 1959, 132, 163.
22. BRUNNER (H.). — Renal Wirkungen von Acetazolamid, Chlorothiazid und Chlormedrin bei experimenteller Niereninsuffizienz. II - Schädigung der Nieren durch operation Blasenkatheterisierung. *Z. Ges. Exper. Med.*, 1959, 132, 191.
23. BRUNNER (H.). — Renal Wirkungen von Acetazolamid, Chlorothiazid und Chlormedrin bei experimenteller Niereninsuffizienz. IV - Vergleich der Einflüsse verschiedener Nieren funktions störungen. *Klin. Wschr.*, 1959, 37, 1129.
24. BRUNNER (H.), HORSTER (F.A.), KUSCHINSKY (G.) et LONNECKE (J.). — Renal Wirkungen von Acetazolamid, Chlorothiazid und Chlormerodrin bei experimenteller Niereninsuffizienz. V - Untersuchungen an Ratten mit Aminonucleosidnephrose. *Z. Ges. Exper.*, 1960, 133, 455.
25. CARPENTER (C.C.I.), DAVIS (J.O.) et AYERS (C.R.). — Relation of renin, angiotensin II and experimental hypertension to aldosterone secretion. *J. Clin. Invest.*, 1961, 40, 2026.
26. CIER (J.F.) et BESSON (J.). — Effets du chlorure de sodium sur le métabolisme de base du Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1963 (sous presse).

27. CIER (J.F.), BESSON (J.) et CHAMBON (R.). — La pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension expérimentale par surcharge du régime en chlorure de sodium chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.* 1963, 157, 307.
28. CIER (J.F.), KLEPPING (J.) et ESCOUSSE (A.). — Les résines échangeuses d'ions dans l'hypertension par ischémie rénale chez le Rat. *C.R. Soc. Biol.*, 1958, 152, 1150.
29. CIER (J.F.), MAULARD (C.) et SITE (J.). — La pénétration intra-cellulaire du sodium dans l'hypertension rénale expérimentale chez le Rat. *Rev. Franç. Etudes Clin. Biol.*, 1964 (sous presse).
30. CIER (J.F.), TRAEGER (J.) et MAULARD (C.). — Un sulfamidé diurétique : l'hydrochlorothiazine (étude expérimentale et clinique). *Thérapie*, 1959, 14, 854.
31. COLLINS (D.A.) et HOFFBAUER (F.W.). — Effect of transfusion of blood from dog with experimental renal hypertension into normal dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1937, 35, 539.
32. CONWAY (J.) et LAUWERS (P.). — Blood pressure reduction by chlorothiazide. *Circulation*, 1959, 20, 680.
33. CONWAY (J.) et LAUWERS (P.). — Hemodynamic and hypertensive effects of long terme therapy with chlorothiazide. *Circulation*, 1960, 21, 22.
34. CORCORAN (A.C.), TAYLOR (R.D.) et PAGE (I.H.). — Controled observations on the effect of low sodium dietotherapy in essential hypertension. *Circulation*, 1951, 3, 1.
35. DAHL (L.K.), STALL (B.G.) et COTZIAS (G.C.). — Metabolic effects of marked sodium restriction in hypertensive patients : changes in total exchangeable sodium and potassium. *J. Clin. Invest.*, 1954, 33, 1397.
36. DANFORD (H.G.), DIETER (D.G.), CHRISOFFERSON (J.W.) et HERRIN (R.C.). — Effect of dietary restriction of salt and protein of blood pressure of hypertensive Rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1950, 163, 190.
37. DANFORD (H.G.) et HERRIN (R.C.). — Some physiological effects of restricted salt diets in hypertensive and normal rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1949, 159, 566.
38. DANIEL (E.E.). — On the mecanism of antihypertensive action of chlorothiazide in Rats. *Circul. Res.*, 1962, 11, 941.
39. DAVIS (J.O.). — The control of aldosterone secretion. *Physiologist*, 1962, 5, 65.
40. DAVIS (J.O.). — Importance of the renin-angiotensin. System in the control of aldosterone secretion. In « Hormones and the Kidney ». *Memoirs of the Society for Endocrinology*, n° 13, P.C. Williams Ed., Academic Press, Londres et N.Y., 1963, p. 325.

41. DAVIS (J.O.), CARPENTER (C.C.) et AYERS (C.R.). — Relation of renin and angiotensin II to the control of aldosterone secretion. *Circul. Res.*, 1962, 11, 171.
42. DAVIS (J.O.), CARPENTER (C.C.), AYERS (C.R.), HOLMAN (J.E.) et BAHN (R.C.). — Evidence for secretion of an aldosterone stimulating hormone by the kidney. *Journ. Clin. Invest.*, 1961, 40, 684.
43. DIES (F.), COBOS (R.M.) et RIVERA (A.). — Effect of a benzo-thiadiazine derivative on the permeability to water of isolated membranes. *Endocrinology*, 1962, 71, 332.
44. DOCK (W.) et RYTAND (D.A.). — Absence of vasoconstrictor substance in blood of Rats with renal hypertension. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1934, 32, 375.
45. DOLE (V.P.), DAHL (L.K.), COTZIAS (G.C.), DZIEWIATKOWSKI (D.D.) et HARRIS (C.). — Dietary treatment of hypertension ; sodium depletion as related to therapeutic effect. *J. Clin. Invest.*, 1951, 30, 584.
46. DOLLERY (C.T.). — Hypotensive effects of diuretics. *Acta cardiologica*, 1962, 17, 672.
47. DOLLERY (C.T.), EMSLIE-SMITH (D.) et MUGGLETTON (D.F.). — Actions of chlorothiazide in hypertension. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1960, 53, 592.
48. DOLLERY (C.T.), HARINGTON (M.) et KAUFMANN (G.). — Kreislauffekt von Chlorothiazid bei Hypertonie. *Cardiologia*, 1959, 35, 405.
49. DOLLERY (C.T.), HARINGTON (M.) et KAUFMANN (G.). — The mode of action of chlorothiazide in hypertension : With special reference to potentiation of ganglioblocking agents. *Lancet*, 1959, n° 7085, 1215.
50. DREIFUS (L.S.), DUARTE (C.), KOMODA (R.) et MOYER (J.H.). — The effect of thiazide diuretics on the abnormal Kidney. *Ann. Int. Med.*, 1960, 53, 1170.
51. DRURY (D.R.). — The production by a new method of renal insufficiency and hypertension in the rabbit. *Journ. Exper. Med.*, 1938, 68, 693.
52. DRURY (D.R.), FLASHER (J.), GORDON (D.B.) et DOROUGH (M.E.). — Renin substrate and renal hypertension, including a one-stage method for evisceration in the Rabbit. *Amer. Journ. Physiol.*, 1951, 164, 630.
53. DUSTAN (H.P.), CUMMING (G.R.), CORCORAN (A.C.) et PAGE (I.H.). — A mechanism of chlorothiazide enhanced effectiveness of antihypertensive ganglioplegic drugs. *Circulation*, 1959, 19, 360.
54. DYBOWSKI (E.). — Über den extrazellulären Raum der Ratte bei quecksilberfreien Diuretico. *Acta Biol. Med. German.*, 1959, 3, 176.

55. EDELMAN (R.) et HARTROFT (P.M.). — Localization of renin in juxtaglomerular cells of rabbit and dog through the use of the fluorescent-antibody technique. *Circul. Res.*, 1961, 9, 1069.
56. EICHELBERGER (L.). — The distribution of water and electrolytes between blood and skeletal muscle in experimental hypertension. *Journ. Exper. Med.*, 1943, 77, 205.
57. ERBE (R.W.) et WELLER (J.M.). — Acute effects of chlorothiazide on plasma electrolytes and acid-base pattern of nephrectomized rats and dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1962, 110, 265.
58. ESCOUSSE (A.). — Déséquilibres électrolytiques et hypertension rénale expérimentale (à propos de quelques observations recueillies chez le Rat). *Thèse Médecine*, Lyon, 1960.
59. FLASHER (J.) et DRURY (D.R.). — Relationship of renin to early renal hypertension in Rabbit. *Amer. Journ. Physiol.*, 1950, 162, 385.
60. FLOYER (M.A.). — The role of the kidney in the mechanism of experimental hypertension. In « Hypertension ». *Ciba Foundation Symposium*. London, 1954, J.A. Churchill Ltd., p. 155.
61. FRANK (M.H.), GRAHAM (L.) et WAKERLIN (G.E.). — Treatment and prophylaxis of experimental renal hypertension in monkey with renins and antirenins. *Fed. Proc.*, 1956, 15, 66.
62. FREED (S.C.) et FRIEDMAN (M.). — Depressor effect of potassium restriction on blood pressure of the rat. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1951, 78, 74.
63. FRIEDEN (J.), STAMLER (J.), HWANG (W.), KURAMOTO (K.) et KATZ (L.N.). — Effect of chronic salt depression in blood pressure of renal hypertensive dogs. *Amer. Journ. Physiol.*, 1952, 168, 500.
64. FRIEDMAN (S.M.), BUTT (R.M.) et FRIEDMAN (C.L.). — Cation shifts and blood pressure regulation in the dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 1957, 190, 507.
65. FRIEDMAN (M.), FREED (S.C.) et ROSENMAN (R.H.). — Effect of potassium administration on (1) peripheral vascular reactivity and (2) blood pressure of the potassium deficient rat. *Circulation*, 1952, 5, 415.
66. FRIEDMAN (S.M.), FRIEDMAN (L.) et NAKASHIMA (M.). — Effect of angiotonine on the distribution of sodium, potassium and water in the Rat. *Nature*, 1957, 180, 4578.
67. FRIEDMAN (S.M.), JAMIESON (J.D.), et FRIEDMAN (C.L.). — Sodium gradient, smooth muscle tone and blood pressure regulation. *Circul. Res.*, 1959, 7, 44.

68. FRIEDMAN (S.M.), NAKASHIMA (M.), FRIEDMAN (C.L.). — Relation of salidiuretic and hypotensive effects of hydrochlorothiazide in the Rat. *Amer. Journ. Physiol.*, 1960, 198, 148.
69. FRIEDMAN (M.), ROSENMAN (R.H.) et FREED (S.). — The depressor effect of potassium deprivation on the blood pressure of hypertensive rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1951, 167, 457.
70. FRIES (E.D.). — Mechanism of the anti-hypertensive effects of diuretics. Possible role salt in hypertension. *Clin. Pharmacol. Therap.*, 1960, 1, 337.
71. FRIES (E.D.). — Mechanism of hypotensive action of saluretics. In « Essential Hypertension ». *Internation. Symposium*, Berne 1960. K.D. Bock et P. Cottier Ed., Springer Verlag Publ. Berlin Göttingen Heidelberg, 1960, p. 179.
72. FRIES (E.D.), WANKO (A.), WILSON (I.M.) et PARRISA (A.E.). — Chlorothiazide in hypertensive and normotensive patients. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1958, 71, 450.
73. FRIES (E.D.), WANDO (A.), SCHNAPER (H.W.) et FROHLICH (E.D.). — Mechanism of the altered blood pressure responsiveness produced by chlorothiazide. *Journ. Clin. Invest.*, 1960, 39, 1277.
74. FROHLICH (E.D.), SCHNAPPER (H.W.) et WILSON (I.M.). — Hemodynamic alterations in hypertensive patients due to chlorothiazide. *New England J. Med.*, 1960, 262, 1261.
75. GARGANO (N.), ANICHINI (M.), LEONETTI (G.) et BARTORELLI (G.). — La modification de la tension artérielle de l'excrétion de l'eau et des électrolytes au cours des changements de position chez les hypertendus. *Presse Médicale*, 1964, 72, 321.
76. GENEST (J.), BIRON (P.), KOIW (E.), NOWACZYNSKI (W.), CHRETIEN (M.) et BOUCHER (R.). — Adreno cortical hormones in human hypertension and their relation to angiotensin. *Circul. Res.*, 1961, 9, 775.
77. GESSLER (U.). — Intra und extrazelluläre Elektrolyt-veränderungen bei essentieller. Hypertonie vor und nach Behandlung. Untersuchungen an Erythrozyten. *Ztschr. Kreislanfforsch.*, 1962, 51, 177.
78. GESSLER (U.) et HEINZE (V.). — Experimentelle Untersuchungen zum Einfluss von Hydrochlorothiazid auf des Mineralhaushalt des cellulären und extra-cellulären Raumes. *Z. ges. Exper. Med.*, 1960, 133, 522.
79. GIFFORD (R.W. Jr.), MATTOX (V.R.), ORVIS (A.L.), SONES (D.A.) et ROSEVEAR (J.W.). — Effect of thiazide on plasma volume, body electrolytes and excretion of aldosterone in hypertension. *Circulation*, 1961, 24, 1197.
80. GOLDBLATT (H.). — Studies on experimental hypertension. The production of persistent hypertension in monkeys by renal ischemia. *J. Exp. Med.*, 1937, 65, 671.

81. GOLDBLATT (H.), KAHN (J.R.) et LERVIS (H.A.). — Studies on experimental hypertension. The production of a persistent hypertension in sheep and goats. *J. Exp. Med.*, 1943, 77, 297.
82. GOLDBLATT (H.), LYNCH (J.), HANZAL (R.F.) et SUMMERVILLE (W.W.). — Studies on experimental hypertension : I - the production of persistent elevation in systolic blood pressure by means of renal ischemia. *Journ. Exper. Med.*, 1934, 59, 347.
83. GOORMAGTICH (N.). — La fonction endocrine des artérioles rénales. Founteyn Ed., Louvain, 1944.
84. GOVAERTS (P.). — Experiment on the role of vaso-constrictor substances in the mechanism of renal hypertension in dog. In « Hypertension, Humoral and neurogenic factors », p. 136. Ciba Foundation Symposium, London, 1954, J.A. Churchill Ltd.
85. GOVAERTS (P.) et VERNIORY (A.). — Recherches sur le pouvoir vaso-constricteur du sang de la veine cave inférieure dans l'hypertension chronique d'origine rénale chez le Chien. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, 1949, 14, 325.
86. GOVAERTS (P.) et VERNIORY (A.). — Mécanisme de l'hypertension rénale expérimentale chez le Chien. *Rapport au 29^e Congrès Français de Médecine*, Paris 1953, Masson éd., p.81.
87. GOVAERTS (P.), VERNIORY (A.) et LEBRUN (J.). — Recherches sur le pouvoir vaso-constricteur du sang de la veine cave inférieure pendant l'hypertension aiguë d'origine rénale chez le Chien. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belg.*, 1951, 16, 334.
88. GREEN (D.M.), STURTEVANT (P.M.) et Van ARMAN (C.G.). — Salt exchange in renal hypertension. *Fed. Proc.*, 1953, 12, 56.
89. GREENE (R.W.) et SAPIRSTEIN (L.A.). — Total body sodium, potassium and nitrogen in Rats made hypertensive by subtotal nephrectomy. *Amer. Journ. Physiol.*, 1952, 169, 343.
90. GREENWOOD (W.F.), NASSIM (R.) et TAYLOR (N.B.). — Production of hypertension by prevention of kidney hypertrophy. *Canad. Med. Ass. Journ.*, 1939, 41, 443.
91. GRIFFITH (J.Q.) et INGLE (D.J.). — Blood volume in experimental hypertension following subtotal nephrectomy. Effect of posterior pituitary lobectomy. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1940, 44, 538.
92. GROLLMAN (A.). — In Conference on Mechanisms of protective action of kidney and relation of renoprival to chronic HTA. *Circulation*, 1958.

93. GROLLMAN (A.). — Therapeutics aspects of salt restriction. In « Essential Hypertension » an International Symposium, Berne 1960, Bock et Cottier Ed., Springer-Verlag Publ. Berlin, Göttingen-Heidelberg, 1960, p. 168.
94. GROLLMAN (A.) et HARRISON (T.R.). — Effect of rigid sodium restriction on blood pressure and survival of hypertensive rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1945, 60, 52.
95. GROLLMAN (A.), MUIRHEAD (E.E.) et VANATTA (J.). — Role of the kidney in pathogenesis of hypertension as determined by a study of the effects of bilateral nephrectomy and other experimental procedures on the blood pressure of the dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 1949, 157, 21.
96. GROLLMAN (A.) et SHAPIRO (A.P.). — Volume of extra-cellular fluid in experimental and human hypertension. *Journ. Clin. Invest.*, 1953, 32, 312.
97. GROSS (F.). — Nebennierenrindenfunktion und renal Pressor-Mechanismen bei experimenteller Hypertension. In « Essentielle Hypertonie ». Internation. Symposium. Bern, 1960. Berlin, Göttingen Heidelberg, Springer-Verlag, 1960, p. 105.
98. GROSS (F.) et LICHTLEN (P.). — Pressor substance in kidney of renal hypertensive Rats with and without adrenals. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1958, 98, 341.
99. GROSS (F.), PLUMMER (A.) et ZEUGIN (H.). — Zur experimentellen Charakterisierung neuer Diuretica. *Bull. Schw. Akad. Medizin. Wissenschaften*, 1959, 15, 346.
100. GUILLERMIN (M.). — Etude expérimentale de l'évolution de la fonction rénale dans l'hypertension par périnéphrite scléreuse chez le Chien. *Thèse Médecine*, Lyon, 1962.
101. HAMILTON (J.G.) et GROLLMAN (A.). — The preparation of renal extracts effective in reducing blood pressure in experimental hypertension. *Journ. Biol. Chem.*, 1958, 233, 528.
102. HANDLER (Ph.) et BERNHEIM (F.). — Effects of caloric restriction, salt restriction and role of pituitary and adrenals glands in experimental hypertension. *Amer. Journ. Physiol.*, 1951, 166, 528.
103. HATT (P.Y.). — L'appareil juxta-glomérulaire dans l'hypertension artérielle expérimentale. *Rev. Franç. Et. Clin. et Biol.*, 1963, 8, 358.
104. HATT (P.Y.). — L'appareil juxta-glomérulaire dans l'hypertension artérielle expérimentale. *Journ. Urol. Néphrol.*, 1962 68, 544.
105. HATT (P.Y.), DVOJAKOVIC (M.) et CORNET (P.). — Contribution de la microscopie électronique à l'étude du mécanisme de l'hypertension artérielle expérimentale d'origine rénale. II - L'ischémie rénale chez le Lapin. *Pathol. Biol.*, 1962, 10, 23.

106. HAYNES (F.W.) et DEXTER (L.). — Renin, hypertensinogen and hypertensinase concentration of blood of dogs during the development of hypertension by constriction of the renal artery. *Amer. Journ. Physiol.*, 1947, 150, 190.
107. HEGSTROM (R.M.), MURRAY (J.S.), PENDRAS (J.P.), BURNELL (J.M.) et SCRIBNER (B.H.). — Two years' experience with periodic hemodialysis in the treatment of chronic uremia. *Trans. Amer. Soc. Artif. Organs*, 1962, 8, 266.
108. HELMER (O.M.). — Studies on Renin antibodies. *Circulation*, 1958, 17, 648.
109. HERMANN (H.), JOURDAN (F.) et VIAL (J.). — Hypertension artérielle chronique chez le Chien par enveloppement du rein dans la cellophane. *C.R. Soc. Biol.*, 1940, 133, 523.
110. HEYMANS (C.) et BOUCKAERT (J.J.). — Vasoconstrictor properties in blood of hypertensive dogs. *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 1938, 39, 94.
111. HOLLANDER (W.), CHOBANIAN (A.V.), WILKINS (R.W.). — Relationship between diuretic and hypertensive effects of chlorothiazide and mercurial diuretics. *Circulation*, 1959, 19, 827.
112. HOLLANDER (W.), CHABANIAN (A.V.) et WILKINS (R.W.). — Relationship between diuretic and anti-hypertensive effects of chlorothiazide. *Circulation*, 1961, 24, 788.
113. JOHNSON (C.A.) et WAKERLIN (G.E.). — Antiserum for renin. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1940, 44, 277.
114. JOHNSON (C.A.), WAKERLIN (G.E.) et GOLDBERG (M.L.). — Production of anti-renin by heterologous renin. *Amer. Journ. Physiol.*, 1941, 133, 341.
115. JOHNSON (O.D.), RUCHELMAN (H.) et FORD (R.V.). — Diuretics and hypertension. Effect of sodium balance. *New England J. Med.*, 1962, 138, 175.
116. KAHN (M.). — Effect of chlorothiazide on electrolyte excretion in intact and adrenalectomized rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1962, 202, 1141.
117. KATZ (L.N.), FRIEDMANN (M.), RODBARD (S.) et WEINSTEIN (W.). — Observation on genesis of renal hypertension. *Amer. Heart. Journ.*, 1939, 17, 334.
118. KAWAGA (C.M.) et DRILL (V.A.). — Influence of spiro lactone in modifying the renal electrolyte effects of hydrochlorothiazide in laboratory animals. *Arch. Intern. Pharmacodyn. Therap.*, 1962, 136, 283.
119. KENNEDY (G.C.), CRAWFORD (J.D.). — An antimineralocorticoid action of some saluretic sulphonamides. *Nature*, Suppl. G.B., 1959, 184, 1492.

120. KNOWLTON (A.I.), LOEB (E.N.), STOERCK (H.C.) et MOHLER (W.C.). — Combined effect of cortisone acetate and desoxycorticosterone acetate in adrenalectomized rat on low sodium diet. *Journ. Clin. Invest.*, 1953, 32, 1175.
121. KOLETSKY (S.), RESNICK (H.) et BEHRIN (D.). — Mesenteric artery electrolytes in experimental hypertension. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1959, 102, 12.
122. KREMEN (S.H.) et WAKERLIN (G.E.). — Renin and antirenin in treatment of long term experimental hypertension in the dog. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1955, 90, 99.
123. LAIDLAW (J.C.), YENDT (E.R.) et GORNALL (A.G.). — Hypertension caused by renal artery occlusion simulating primary aldosteronism. *Metabolism*, 1960, 9, 612.
124. LAMFROM (H.), HAAS (E.) et GOLDBLATT (H.). — Studies on antirenin. *Amer. Journ. Physiol.*, 1954, 177, 55.
125. LARAGH (J.M.). — Aldosterone secretion and primary and malignant hypertension. *Journ. Clin. Invest.*, 1960, 39, 1091.
126. LARAGH (J.H.). — Relation of aldosterone secretion to hypertensive vascular disease. *Circul. Res.*, 1961, 9, 792.
127. LARAGH (J.H.), ULICK (S.), JANUSZEWICZ (V.), KELLY (W.G.) et LIEBERMAN (S.). — Electrolyte metabolism and aldosterone secretion in benign and malignant hypertension. *Ann. Int. Med.*, 1960, 53, 259.
128. LARAGH (J.M.), ANGERS (M.), KELLY (W.G.) et LIEBERMAN (S.). — Hypotensive agents and pressor substance. The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensine II and others on the secretory rate of aldosterone man. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1960, 174, 234.
129. LARAMORE (D.C.) et GROLLMAN (A.). — Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive Rats. *Amer. Journ. Physiol.*, 1950, 161, 278.
130. LAROCHE (C.) et NENNA (A.). — La chlorothiazide. *Presse Médicale*, 1959, 67, 549.
131. LAUWERS (P.) et CONWAY (J.). — Effect of long term treatment with chlorothiazide on body fluids, serum electrolytes and exchangeable sodium in hypertensive patients. *Journ. Lab. Clin. Med.*, 1960, 56, 401.
132. LEBRÉ (P.). — Etude expérimentale de l'activité de quelques dérivés de la chlorothiazide. *Thèse Médecine*, Lyon, 1962.
133. LEDINGHAM (J.M.). — The distribution of fluid and electrolytes in experimental hypertension. In « Hypertension. Humoral and neurogenic factors ». *Ciba Foundation Symposium*, 1954, p. 250, London, J.A. Churchill Ltd.
134. LEDINGHAM (J.M.). — Disturbance in water and electrolyte metabolism in experimental hypertension. *Brit. Med. Bull.*, 1957, 13, 33.

135. LEGRAIN (M.). — Troubles humoraux et perturbations de l'équilibre hydroélectrolytique secondaires à l'emploi de nouveaux diurétiques. *Pathol. Biol.*, 1960, 8, 1387.
136. LEITER (L.) et EICHELBERGER (L.). — Studies on renin : duration of pressor effect of large doses in conscious normal and renally abnormal dogs. Observations on anesthetized und uremic dogs, and anaphylactic and pathological effects of pig renin. *Journ. Clin. Invest.*, 1943, 22, 11.
137. LEVY (M.), GEISSMAN (J.). — Action du chlorothiazide sur les électrolytes plasmatiques, globulaires, musculaires. *Ann. Biol. Clin.*, 1960, 18, 231.
138. LIBRO (V.) et COPPI (F.). — Attività dell'idrochlorotiazide sull'eliminazione del sodio e del potassio in ratti surrenectomizzati. *Atti Soc. Lombarda Sci. Med. Biol.*, 1959, 14, 788.
139. LINDNER (A.E.), COHEN (N.), DREILING (D.A.) et JANOWITZ (H.D.). — Effect of acetazolamide on secretion of sodium and potassium by the human stomach. *Journ. Appl. Physiol.*, 1962, 17, 514.
140. LOSSE (H.), ZUMDLEY (H.) et WEHMAYER (H.). — Untersuchungen über der Elektrolyt und Wassergehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. *Ztsch. Kreislaufforsch.*, 1962, 51, 43.
141. MACLEOD (C.), DUSTAN (H.P.) et PAGE (I.H.). — Sequential changes evoked by chlorothiazide in hypertensive subjects. *Arch. Intern. Med.*, 1960, 106, 316.
142. MALIZIA (E.), ISIDORI (A.) et PAVONI (P.). — Effects of diuretic drugs on the hydration of the red cells. *C.R. Premier Congr. Intern. Néphrol.*, Genève-Evian, 1960, p. 647.
143. MARRO (F.), PRESENTE (I.). — Effeti di alcuni diuretici sul trasporto del sodio e sul passaggio di acqua a livello della pelle isolata di Rana esculenta. *Boll. Soc. Ital. Biol. sper.*, 1960, 36, 1839.
144. MASSON (G.M.C.), PLAHL (G.), CORCORAN (A.C.) et PAGE (I.H.). — Accelerated hypertensive vascular disease from saline an renin in nephrectomized dog. *A.M.A. Arch. Pathol.*, 1953, 55, 85.
145. MEYER (Ph.) et LAGRUE (G.). — Le rôle du rein dans la régulation de la pression artérielle. *Pathol. et Biol.*, 1963, 11, 913.
146. MEYER (Ph.), LAGRUE (G.), HALPERN (B.N.) et MILLIEZ (P.). — Etude comparative de l'hypertension artérielle provoquée chez le Lapin par différents procédés d'ischémie rénale (séance du 23 mars 1963). *C.R. Soc. Biol.*, 1963, 157, 494.

147. MILLIEZ (P.), LAGRUE (G.), MEYER (Ph.) et BOIVIN (P.). —
→ Action hypotensive d'un extrait de reins chez le Lapin en hypertension artérielle expérimentale. II - Modalités de cette action et discussion de son mécanisme. *Pathol. et Biol.*, 1963, 11, 185.
148. MILLIEZ (P.), MEYER (Ph.), LAGRUE (G.) et BOIVIN (P.). —
Action hypotensive d'un extrait de rein chez le Lapin en hypertension artérielle expérimentale. *Pathol. et Biol.*, 1961, 9, 1887.
149. MOSER (M.) et MACAULAY (A.I.). — Chlorothiazide as an adjunct in the treatment of essential hypertension. *Amer. Journ. Cardiol.*, 1959, 3, 215.
150. MOSES (C.). — Production of renal hypertension by injections of finely divided silica into renal artery. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 1954, 85, 590.
151. MUCIO (G.), ANDREOZZI (G.) et GESI (V.). — Ipertensione arteriosa sperimentale nel ratto albino Contenuto in sodio del tessuti e comportamento della pressione arteriosa, cel peso, della assunzione di liquidi e della diuresi negli animali resi ipertesi. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1954, 30, 930.
152. MUIRHEAD (E.E.), HINMAN (J.W.), DANIELS (E.G.), KOSINSKI (M.) et BOOKS (B.). — Refined antihypertensive medullorrenal extract and the protective action of the kidney against hypertension. Fifty-third Annual Meeting of the American Society for Clinical Investigation, May 1961, Inc. Atlantic City.
153. MUIRHEAD (E.E.), JONES (F.) et STIRMAN (J.A.). — Antihypertensive property of extract from renal medulla. *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 1959, 54, 930.
154. MUIRHEAD (E.E.), STIRMAN (J.A.) et JONES (F.). — Renal autoexplantation and a functional characterization of nonexcretory renal tissue. *Journ. Clin. Invest.*, 1959, 38, 1027.
155. MUIRHEAD (E.E.), STIRMANN (J.A.) et JONES (F.). — Renal autoexplantation and protection against renoprival hypertensive cardio-vascular disease an hemolysis. *Journ. Clin. Invest.*, 1960, 39, 266.
156. ORBINSON (J.L.). — Failure of chlorothiazide to influence tissue electrolytes in hypertensive and non-hypertensive nephrectomized dogs. *Proc. Soc. Expér. Biol. Méd.*, 1962, 110, 161.
157. OSTER (K.A.) et MARTINEZ (O.). — Water metabolism in hypertensive Rats. *Journ. Expér. Méd.*, 1953, 78, 472.
158. PAGE (I.H.). — The production of persistent arterial hypertension by cellophan perinephrite. *Journ. Amer. Med. Ass.*, 1939, 113, 2046.
159. PAGE (I.H.). — On the nature of the pressor effect of renin. *Journ. Expér. Méd.*, 1939, 70, 521.

160. PAGE (I.H.). — Method for producing persistent hypertension by cellophane. *Science*, 1939, 89, 273.
161. PAGE (I.H.), HELMER (O.M.), KOHLSTAEDT (K.G.), FONTS (P.J.) et DEMPFF (G.F.). — Reduction of arterial blood pressure of hypertensive patients and animals with extract of kidneys. *Journ. Exp. Méd.*, 1941, 73, 7.
162. PEART (W.S.). — Renin and hypertensin. *Ergebnisse der Physiologie*, 1959, 50, 409.
163. PEART (W.S.). — Possible relationship between salt metabolism and angiotensin system. In « Essential Hypertension » International Symposium, Berne, 1960, p. 112. Springer-Verlag, Berlin, Göttingen-Heidelberg, 1960.
164. PEART (W.S.), ROBERTSON (J.I.S.) et GRAHAME-SMITH (D.G.). — Examination of the relationship of renin release to hypertension produced in the rabbit by renal-artery constriction. *Circul. Res.*, 1961, 9, 1171.
165. PETERSON (L.H.). — Hemodynamic Alterations in Essential Hypertension. In « Hypertension » Recent Advances. The second Hahnemann Symposium on Hypertensive disease. Brest et Moyer, éd., Philadelphie, 1961, p. 45.
166. PICKERING (G.W.). — Role of kidney in acute and chronic hypertension following renal artery constriction in rabbit. *Clin. Sc.*, 1945, 5, 229.
167. PICKERING (G.W.) et PRINZMETAL (M.). — Some observations on renin, pressor substance contained in normal kidney, together with method for its biological assay. *Clin. Sc.*, 1937, 3, 211.
168. PITTS (R.F.), ALEXANDER (R.S.). — The nature of the renal mechanism for acidifying the urine. *Amer. Journ. Physiol.*, 1946, 147, 239.
169. PITTS (R.F.), LODSPEICH (W.D.). — Bicarbonate and the renal regulation of acid-base balance. *Amer. Journ., Physiol.*, 1946, 147, 138.
170. PREZIOSI (P.), BIANCHI (A.), LOSCALZO (B.) et SCHAEPPDRIVER (A.F. de). — On the pharmacology of chlorothiazide. With special regard to its diuretic and antihypertensive effects. *Arch. Inter. Pharmac. Thér.*, 1959, 118, 467.
171. PREZIOSI (P.), MIELE (E.) et MARMO (E.). — Comportamento di alcune risposte ipertensive nel cane trattato in maniera subacuta con idroclorotiazide. *Boll. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1961, 37, 192.
172. READ (W.O.). — Mechanism of action of Hypertensin. *Amer. Journ. Physiol.*, 1955, 182, 545.
173. REGOLI (D.). — Ipertensione sperimentale renale et variazioni del contenuto in renina nel ratto. *Atti della Acad. Med. Lomb.*, 1962, 17, 1.

174. REGOLI (D.), HESS (R.), BRUNNER (H.), PETERS (G.) et GROSS (F.). — Interraltionship of renin content in Kidneys and blood pressure in renal hypertensive rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1962, 140, 416.
175. RIGAUD (P.). — Déséquilibres électrolytiques dans l'hypertension expérimentale par la désoxycorticostérone chez le Rat. *Thèse Médecine*, Lyon, 1960.
176. ROSENMAN (R.H.), FREED (S.C.) et FRIEDMAN (M.). — The peripheral vascular reactivity of potassium deficient rats. *Circulation*, 1952, 5, 412.
177. ROSENMAN (R.H.), FREED (S.C.) et FRIEDMAN (M.). — Effect of D.C.A. upon the blood pressure of rat fed varied dietary intakes of potassium and sodium. *Journ. Clin. Endocrinol.*, 1954, 14, 661.
178. ROSS (E.J.). — Total exchangeable sodium in hypertensive patient. *Clin. Sc.*, 1956, 15, 81.
179. SANTI-SONCIN (E.) et STUCCHI (F.). — Azione della triclormetiazide sulla diuresi e sulla pressione arteriosa del ratto. *Arch. Ital. Sci. Farmacol*, 1961, 11, 201.
180. SAPIRSTEIN (L.A.), BRANDT (W.L.) et DRURY (D.R.). — Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solution for drinking water. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1950, 73, 82.
181. SAPIRSTEIN (L.A.), EZROW (L.) et GREENE (R.W.). — Response of hypertensive rats to salt loading. *Fed. Proc.*, 1954, 13, 126.
182. SARRE (H.). — Indications et résultats des nouveaux diurétiques dans le traitement de l'hypertension artérielle. *Pathol. et Biol.*, 1960, 8, 1391.
183. SCHAEPPDRYVER (A.F. de) et PREZIOSI (P.). — Contenuto in catecolamine di diversi organi e tessuti di topo e di cane trattati con idroclorotiazide. *Boll. Eoc. Ital. Biol. Sper.*, 1961, 37, 189.
184. SCRIBNER (B.H.), HEGSTROM (R.M.) et BÜRI (R.). — Treatment of chronic uremia by means of hemodialysis : a progress report. C.R. 1^{er} Congrès International de Néphrologie Genève-Evian, 1960, p. 616. S. Karger, Bâle - New-York, 1961.
185. SHAPIRO (S.), GORDON (D.B.) et DRURY (D.R.). — Renin tachyphylaxie and « renin hypertension » in the rabbit. *Amer. Journ. Physiol.*, 1956, 185, 543.
186. STAMLER (J.) et MININNI (G.). — Fluid exchange during incipient nephrogenic hypertension in dogs. *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 1952, 40, 946.
187. STENGER (E.G.). — Beitrag zur Wirkung des Hygroton. *Experimentia*, 1961, 17, 322.

188. STENGER (E.G.) et WIRZ (H.). — Pharmakologie und Wirkungsmechanismus von Hygroton. *Chemotherapie*, Suisse, 1960, 1, 254.
189. STEWART (W.K.) et CONSTABLE (L.W.). — The diuretic response to hygroton, mersalyl, and aldactone. *Lancet*, 1961, n° 7176, 523.
190. TAGGART (J.) et DRURY (D.R.). — Action of renin on rabbits with renal hypertension. *Journ. Expér. Méd.*, 1940, 71, 857.
191. TAQUINI (A.C.), BLAQUIER (M.D.) et TAQUINI (A.C. Jr.). — Studies on the renal humoral mechanism of chronic experimental hypertension. *Circulation*, 1958, 17, 672.
192. TAQUINI (J.R.) et TAQUINI (A.C.). — The renin angiotensin system in hypertension. *Amer. Heart Journ.*, 1961, 62, 558.
193. TOBIAN (L.). — The electrolyte of arterial wall in experimental renal hypertension. *Circul. Res.*, 1956, 4, 671.
194. TOBIAN (L.). — Interrelationship of electrolytes juxtaglomerular cells and hypertension. *Physiol. Rev.*, 1960, 42, 280.
195. TOBIAN (L.). — Effect of salt on the kidney and the juxtaglomerular apparatus. *Amer. Journ. Cardiol.*, 1961, 8, 684.
196. TOBIAN (L.). — The relationship of sodium to hypertension (clinical observations). In « Hypertension », Recent advances. II° Hahneemann Symposium on hypertensive disease, p. 90. A.N. Brest et J.H. Moyer, éd., Lea et Febiger, publ., Philadelphie, 1961.
197. TOBIAN (L.) et BINION (J.T.). — Artery wall electrolytes in renal and D.C.A. hypertension. *Journ. Clin. Invest.*, 1954, 31, 782.
198. TOBIAN (L.), JANECEK (F.), FOKER (J.) et FERREIRA (D.). — Effect of chlorothiazide on renal juxtaglomerular cells and tissue electrolytes. *Amer. Journ. Physiol.*, 1962, 202, 905.
199. TOBIAN (L.), JANECEK (J.) et TOMBOULIAN (A.). — Correlation between granulations of juxtaglomerular cells and extractable renin in rats with experimental hypertension. *Proc. Soc. Exp. Biol. Méd.*, 1959, 100, 94.
200. TOBIAN (L.), JANECEK (J.), TOMBOULIAN (A.) et FERREIRA (D.). — Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension. *Journ. Clin. Invest.*, 1961, 40, 1922.
201. TOBIAN (L.) et REDLEAF (P.D.). — Ionic composition of the aorta in renal and adrenal hypertension. *Amer. Journ. Physiol.*, 1958, 192, 325.
202. TOBIAN (L.), THOMPSON (J.), TWEDT (R.) et JANECEK (J.). — The granulation of juxta-glomerular cells in renal hypertension, desoxycorticosterone and post-desoxycorticosterone hypertension, adrenal regeneration hypertension and adrenal insufficiency. *Journ. Clin. Invest.*, 1958, 37, 660.

203. TRIPOD (J.) et BEIN (H.J.). — Modification de la réactivité vasculaire périphérique dans l'hypertension rénale du Rat. *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta*, 1960, 18, 394.
204. TRIPOD (J.), WIRZ (E.) et MEIER (R.). — Influence du « milieu interne » sur l'action vasculaire d'une série d'hypotenseurs et sur la relation substance/substrat au niveau des vaisseaux périphériques. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 1958, 116, 464.
205. URQUHART (J.), DAVIS (J.O.) et HIGGINS (J.T.). — Effect of prolonged infusion of angiotensin II in normal dog. *Amer. Journ. Physiol.*, 1963, 205, 1241.
206. VEYRAT (R.), ARNOLD (E.) et MULLER (A.F.). — Etude métabolique de nouveaux diurétiques non mercuriels. *Bull. Sch. Akad. Med. Wiss.*, 1959, 15, 360.
207. VILLAMIL (M.F.), YEYATI (M.), ENERO (M.A.), RUBIANES (C.) et TAQUINI (A.C.). — Effect of long treatment with hydrochlorothiazide on water and electrolytes. *Amer. Heart Journ.*, 1963, 65, 294.
208. VLLAREAL (H.), EXAIRE (J.E.), REVOLLO (A.) et SONI (J.). — Effects of chlorothiazide on systemic hemodynamics in essential hypertension. *Circulation*, 1962, 26, 405.
209. VILLAREAL (H.), REVOLLO (A.), EXAIRE (J.E.) et LARRONDO (F.). — Effects of chlorothiazide on renal hemodynamics comparative study of acute administration in normotensive and hypertensive subjects. *Circulation*, 1962, 26, 409.
210. WAKERLIN (G.E.). — Antibodies to renin as proof of the pathogenesis of sustained renal hypertension. *Circulation*, 1958, 17, 653.
211. WAKERLIN (G.E.), BIRD (R.E.) et FRANCK (H.). — Treatment and prophylaxis of experimental renal hypertension with renin. *Journ. Lab. Clin. Méd.*, 1953, 41, 708.
212. WANKO (A.) et FREIS (E.D.). — Altered vascular responsiveness following chlorothiazide or mercurial diuretics in normotensive subjects. *Circulation*, 1958, 18, 792.
213. WALTNER (K. Jr) et CSERNOVSZKY (M.). — Effects of diuretics on potassium and sodium content of human red blood cells. *Naturwissenschaftler*, 1959, 46, 628.
214. WATKIN (D.M.), FROEB (H.F.), HATCH (F.T.) et GUTMAN (A.B.). — Effects of diet in essential hypertension ; results with un modified kemper rice diet in 50 hospitalized patients. *Amer. Journ. Physiol.*, 1950, 9, 441.
215. WELLER (J.M.) et HOOBLER (S.W.). — Salt metabolism in hypertension. *Ann. Intern. Méd.*, 1959, 50, 106.
216. WILLIAMS (J.R. Jr), GROLLMANN (A.) et HARRISON (T.R.). — Pressor properties of extracts from normal and from ischemic kidneys. *Arch. Int. Med.*, 1941, 67, 895.

217. WILKINS (R.W.), HOLLANDER (W.) et CHOBANIAN (A.V.). — Chlorothiazide in hypertension. Studies on its mode of action. *Ann. N.Y. Acad. Sc.*, 1958, 71, 465.
218. WILSON (I.M.) et FRIES (E.D.). — Extra-cellular fluid and plasma volume changes in non edematous hypertensives after prolonged treatment with chlorothiazide. *Circulation*, 1958, 18, 800.
219. WILSON (I.M.) et FREIS (E.D.). — Relationship between plasma and extra-cellular fluid volume depletion and the anti-hypertensive effect of chlorothiazide. *Circulation*, 1959, 20, 1028.
220. WINER (B.M.). — Studies of the content and distribution of sodium, potassium and water in arteriel hypertension. *Circulation*, 1958, 18, 800.
221. WINER (B.M.). — The antihypertensive actions of benzothiazide. *Circulation*, 1961, 23, 211.
223. WINER (B.M.). — The antihypertensive mechanisms of salt depletion induced by hydrochlorothiazide. *Circulation*, 1961, 24, 788.
224. WINER (B.M.). — Salt metabolism in hypertension. *Angiology*, 1963, 14, 64.
225. YAMABAYASCHI (H.) et HAMILTON (W.F.). — Effect of sodium ion on contractility of the dogs aortic strip in reponse to catecholamines. *Amer. Journ. Physiol.*, 1959, 197, 993.

TABLE DES MATIERES

Introduction	13
Diurétiques et hypertension	15
Diurétiques dans l'hypertension artérielle expérimentale	21
— Techniques	22
— Expérimentation	29
— Résultats	66
L'ion Na dans l'hypertension artérielle	69
Conclusions	77
Bibliographie	79

